

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391512 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.20

(22) Дата подачи заявки
2021.11.17

(51) Int. Cl. G01N 33/53 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАССТРОЙСТВ

(31) 63/115,317

(32) 2020.11.18

(33) US

(86) PCT/US2021/059668

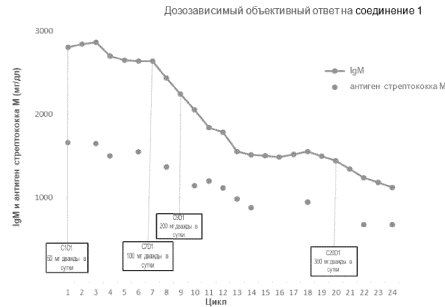
(87) WO 2022/108996 2022.05.27

(71) Заявитель:
КБЮРИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Фон Рёмелинг Райнхард, Уголков
Андрей, Мартель Роберт (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам лечения определенных заболеваний и расстройств (например, связанных с IRAK4 заболеваний и расстройств).



A1

202391512

202391512

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578174EA/023

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАССТРОЙСТВ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка заявляет преимущество приоритета предварительной заявки на патент США №63/115,317, поданной 18 ноября 2020 г.

Уровень техники

Киназа 4, связанная с рецептором интерлейкина-1 (IL-1) (IRAK4), представляет собой фермент серин/треонинкиназу, который играет ключевую роль в сигнальной трансдукции посредством рецепторов Toll/IL-1 (TIR). Различные ферменты IRAK являются ключевыми компонентами в пути сигнальной трансдукции, опосредованном рецептором интерлейкина-1 (IL-1R) и Toll-подобные рецепторы (TLR) (Janssens, S, et al. *Mol. Cell.* 11, 2003, 293-302). Существует четыре члена семейства IRAK млекопитающих: IRAK1, IRAK2, IRAK3 и IRAK4. Данные белки характеризуются типичным N-концевым доменом смерти, который опосредует взаимодействие с адаптерными белками семейства MyD88 и расположенным в центре киназным доменом. Было показано, что белки IRAK, а также MyD88, играют роль в трансдукции сигналов, отличных от происходящих из рецепторов IL-1R, включая сигналы, активированные активацией рецепторов IL-18 (Kanakaraj, et al. *J. Exp. Med.* 189(7):1999, 1129-38) и рецепторов LPS (Yang, et al., *J. Immunol.* 163, 1999, 639-643). Среди четырех членов семейства IRAK млекопитающих считается, что IRAK4 представляет собой «основной IRAK». В условиях свехэкспрессии все IRAK могут опосредовать активацию ядерного фактора-кВ (NF-кВ) и сигнальных каскадов чувствительной к стрессу митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK). Тем не менее, было показано, что только IRAK-1 и IRAK4 обладают активностью активной киназы. Тогда как активность киназы IRAK-1 может быть необязательной для ее функционирования в IL-1-индуцированной активации NF-кВ (Kanakaraj et al, *J. Exp. Med.* 187(12), 1998, 2073-2079) и (Xiaoxia Li, et al. *Mol. Cell. Biol.* 19(7), 1999, 4643-4652), IRAK4 требует его активности киназы для сигнальной трансдукции (Li S, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99(8), 2002, 5567-5572) и (Lye, E et al, *J. Biol. Chem.* 279(39); 2004, 40653-8). Учитывая центральную роль IRAK4 в сигнализации и иммунологической защите Toll-подобных/IL-1R рецепторов, ингибиторы IRAK4 рассматриваются как ценные терапевтические средства при воспалительных заболеваниях, сепсисе и аутоиммунных расстройствах (Wietek C, et al, *Mol. Interv.* 2: 2002, 212-215).

Мыши, лишённые IRAK4, жизнеспособны и демонстрируют полную отмену выработки воспалительных цитокинов в ответ на IL-1, IL-18 или LPS (Suzuki et al. *Nature*, 416(6882), 2002, 750-756). Аналогично, пациенты-люди, лишённые IRAK4, имеют сильно ослабленный иммунитет и не реагируют на данные цитокины (Medvedev et al. *J. Exp. Med.*, 198(4), 2003, 521-531 и Picard et al. *Science* 299(5615), 2003, 2076-2079). Мыши с нокином, содержащие неактивный IRAK4, были полностью устойчивы к липополисахарид- и CpG-индуцированному шоку (Kim TW, et al. *J Exp Med* 204: 2007,

1025 -36) и (Kawagoe T, et al. J Exp Med 204(5): 2007, 1013-1024) и показано, что активность киназы IRAK4 необходима для производства цитокинов, активации MAPK и индукции NF-κB регулируемых генов в ответ на лиганды TLR (Koziczak-Holbro M, et al. J Biol Chem; 282(18): 2007;13552-13560). Инактивация киназы IRAK4 (IRAK4 KI) у мышей приводит к устойчивости к EAE вследствие уменьшения количества инфильтрирующих воспалительных клеток в ЦНС и снижения антигенспецифической продукции CD4+ Т-клеток, опосредованной IL-17 (Kirk A et al. The Journal of Immunology, 183(1), 2009, 568-577).

Неходжкинская лимфома (NHL) является наиболее распространенной гематологической злокачественной опухолью у взрослых: в 2020 году в США ожидается около 78 тысяч новых случаев и 20 тысяч смертей. Молекулярная патология, вызывающая NHL, разнообразна, несмотря на то, что общей темой является чрезмерная активность сигнального пути NF-κB. Были определены конкретные молекулярные изменения, которые приводят в действие данный путь в некоторых подгруппах NHL. Например, диффузная В-крупноклеточная лимфома (далее также «DLBCL») представляет собой агрессивную лимфому, которая может возникать в лимфатических узлах или вне лимфатической системы, в желудочно-кишечном тракте, яичках, щитовидной железе, коже, молочной железе, костях или головном мозге. DLBCL представляет собой рак В-клеток, типа белых кровяных клеток, ответственных за выработку антител. Она является наиболее распространенным типом неходжкинской лимфомы среди взрослых, ежегодная заболеваемость составляет 7-8 случаев на 100000 человек в год. Данный вид рака встречается преимущественно у пожилых людей, средний возраст диагностики составляет около 70 лет, хотя в редких случаях он может встречаться и у детей и молодых взрослых. DLBCL представляет собой агрессивную опухоль, и первым признаком данного заболевания обычно является наблюдение быстро растущего образования. Пятилетняя выживаемость составляет всего 58%. DLBCL имеет подтипы, которые названы в соответствии с их клеточным происхождением и включают зародышевый центр В-клеток (GCB) и активированные В-клетки (ABC). Они отличаются худшим прогнозом и, в некоторых случаях, требуют особых подходов к лечению.

Другим примером NHL является макроглобулинемия Вальденстрема (WM). WM представляет собой неходжкинскую лимфому, которая поражает два типа В-клеток, лимфоплазмацитоподобные клетки и плазматические клетки. WM характеризуется высоким уровнем антител в кровотоке, иммуноглобулина М (IgM), который вырабатывается и секретируется клетками, вовлеченными в болезнь. WM представляет собой редкое заболевание, в США ежегодно регистрируется всего около 1500 случаев. Не существует единого общепринятого способа лечения WM и заметного расхождения клинических результатов вследствие пробелов в знаниях о молекулярной основе заболевания. Процент пациентов с объективным ответом является высоким (более 80%), но проценты пациентов с полным объективным ответом являются низкими (0-15%).

Другие типы неходжкинских лимфом включают лимфому мантийных клеток

(MCL), лимфому маргинальной зоны (MZL), фолликулярную лимфому (FL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), лимфому ЦНС и лимфому яичек. Неходжкинская лимфома может быть вызвана различными факторами, такими как инфекционные агенты (вирус Эпштейна-Барр, вирус гепатита С и вирус Т-клеточного лейкоза человека), лучевая и химиотерапия, а также аутоиммунные заболевания. В качестве группы, неходжкинская лимфома поражает 2,1% населения США в течение их жизни. Процент людей, выживающих в течение пяти лет после постановки диагноза, составляет 71%.

В связи с вышесказанным, существует явная и неудовлетворенная потребность в дополнительных способах терапии для лечения рака и других заболеваний, связанных с IRAK4.

Краткое описание сути изобретения

В некоторых аспектах в настоящем раскрытии представлены способы лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающие

получение биологического образца от субъекта;

измерение экспрессии фосфорилированного NF-κB в биологическом образце;

сравнение уровня экспрессия фосфорилированного NF-κB с уровнем экспрессии фосфорилированного NF-κB в эталоне; и

введение модифицирующего IRAK4 соединения, выбранного из ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4 субъекту, если экспрессия фосфорилированного NF-κB повышена по сравнению с уровнем экспрессии фосфорилированного NF-κB в эталоне.

В некоторых аспектах в настоящем раскрытии представлены способы обнаружения повышенной экспрессии фосфорилированного NF-κB p50 (p-p50) в биологическом образце, включающие

приведение в контакт биологического образца с первым антителом, специфическим для NF-κB p-p50, обеспечивая таким образом конъюгат антитело-NF-κB p-p50;

приведение в контакт конъюгата антитело-NF-κB p-p50 со вторым антителом, обеспечивая таким образом смесь конъюгатов антитело/антитело, в которой второе антитело специфично для первого антитела, а второе антитело обладает ферментативной активностью;

обработку смеси конъюгатов антитело/антитело хромогенным субстратом для ферментативной активности, обеспечивая таким образом смесь конъюгатов субстрат/антитело/антитело; и

контрастное окрашивание смеси конъюгатов субстрат/антитело/антитело.

Краткое описание графических материалов

На Фиг. 1 показан дозозависимый объективный ответ пациента-человека, получающего соединение 1 в определенных дозировках.

Фиг. 2 представляет собой схематическое изображение комплекса IRAK1/4 с адаптерным белком MYD88. После связывания субстрата с IL-R1 или TLR, активация

MYD88 задействует комплекс IRAK4/1, обеспечивая фосфорилирование IRAK-1. Затем фосфорилированный IRAK-1 связывается с TRAF-6, активирующим сигнализацию NF- κ B, вызывая воспаление и промоцию опухоли. Мутация MYD88-L265P приводит к устойчивой повышенной регуляции данного пути. Соединение 1 ингибирует IRAK4.

На Фиг. 3 показан дозозависимый объективный ответ пациента-человека, получающего соединение 1 в определенных дозировках.

На Фиг. 4 показан ответ некоторых пациентов-людей, получавших соединение 1.

На Фиг. 5A-C показана эффективность соединения 1 против определенных моделей *in vivo* неходжкинской лимфомы. В каждом случае введение соединения 1 снижало рост опухоли.

На Фиг. 6 показана эффективность соединения 1 в комбинации с ибрутинибом. Комбинация соединения 1 и ибрутиниба продемонстрировала синергичное снижение роста опухоли по сравнению либо с соединением 1, либо ибрутинибом отдельно.

На Фиг. 7 показан фармакологический профиль при пероральном приеме иллюстративных дозировок соединения 1 у людей. После перорального введения соединение 1 быстро абсорбируется при максимальных концентрациях в плазме, наблюдаемых через 0,5-8 часов после дозирования. Соединение 1 демонстрирует пропорциональное дозе повышение воздействия и имеет период полувыведения приблизительно 6 часов. После многократного ежедневного введения разовой дозы наблюдают минимальное накопление или его отсутствие. Умеренное накопление наблюдают в устойчивом состоянии после многократного ежедневного введения дважды в сутки. В целом, фармакокинетика соединения 1 при пероральном приеме является необходимой.

На Фиг. 8 показано процентное снижение опухолевой нагрузки у испытуемых, получавших 300 мг дважды в сутки. Соединение 1 имеет приемлемый профиль безопасности и переносимости при рекомендуемой дозе 2 фазы, включающей 3 пациентов, участвующих в исследовании в течение 1-2 лет.

На Фиг. 9A показаны эффекты иллюстративных концентраций соединения 1 для эритроидной дифференциации из гематопозитических стволовых клеток и клеток-предшественников первичных MDS/AML (HSCP).

На Фиг. 9B показано влияние иллюстративных концентраций соединения 1 на дифференциацию нейтрофилов из гематопозитических стволовых клеток и клеток-предшественников первичных MDS/AML (HSCP).

На Фиг. 10A показано влияние соединения 1 на вес селезенки в лейкомических ксерограммах после 6 недель лечения в дозе 12,5 мг/кг.

На Фиг. 10B показано влияние соединения 1 на вес печени в лейкомических ксерограммах после 6 недель лечения в дозе 12,5 мг/кг.

На Фиг. 10C показано влияние соединения 1 на % лейкомических клеток в костном мозге в лейкомических ксерограммах после 6 недель лечения в дозе 12,5 мг/кг. Соединение 1 снижало нагрузку заболевания в ксерограммах ТНР-1.

На Фиг. 11 проиллюстрирован дизайн исследования, описанного в примере 4.

На Фиг. 12А показаны эффекты соединения 1 относительно экспрессии NF-κB фосфо-p50. Экспрессия белка NF-κB фосфо-p50 в биопсии до лечения коррелировали с уменьшением лимфомы или стабильным заболеванием. SD означает стабильное заболевание, а PD означает прогрессирующее заболевание.

На Фиг. 12В показаны эффекты соединения 1 относительно экспрессии NF-κB фосфо-p50. Ингибирование экспрессии NF-κB фосфо-p50 указывает на то, что соединение 1 ингибирует IRAK4 и отрицательно регулирует NF-κB. В ходе лечения соединением 1 экспрессия NF-κB фосфо-p50 ингибируется (положительная изменяется на отрицательную).

На Фиг. 12С показана экспрессия NF-κB фосфо-p50 в клетках миндалевидной железы человека и клетках лимфомы. Экспрессия NF-κB фосфо-p50 повышена в клетках лимфомы.

Фиг. 13А представляет собой вестерн-блоттинг клеток OCL-LY10, обработанных ДМСО или соединением 1. Обработка соединением 1 отрицательно регулировала экспрессию NF-κB фосфо-p50.

Фиг. 13В представляет собой вестерн-блоттинг клеток AML, обработанных ДМСО или соединением 1. Обработка соединением 1 отрицательно регулировала экспрессию NF-κB фосфо-p50.

На Фиг. 14 представлены иллюстративные изображения образцов FFPE BM, полученных от пациентов с AML, демонстрирующие экспрессию NF-κB p-p50 в образцах.

Подробное описание сущности изобретения

Активация IRAK4 приводит к активации NF-κB сигнального пути, включая фосфорилирование NF-κB p50, которое необходимо для связывания ДНК и транскрипционной активности NF-κB (Hou S et al. Phosphorylation of serine 337 of NF-κB p50 is critical for DNA binding. J Biol Chem. 2003). Повышенные уровни экспрессии NF-κB p-p50 в клетке и активация NF-κB являются показателем экспрессии биологически активного IRAK4 в клетке.

В одном аспекте в настоящем раскрытии представлены способы лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающие

получение биологического образца от субъекта;

измерение экспрессии фосфорилированного NF-κB в биологическом образце;

сравнение уровня экспрессии фосфорилированного NF-κB с уровнем экспрессии фосфорилированного NF-κB в эталоне; и

введение модифицирующего IRAK4 соединения, выбранного из ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4 субъекту, если экспрессия фосфорилированного NF-κB повышена по сравнению с уровнем экспрессии фосфорилированного NF-κB в эталоне.

В другом аспекте в настоящем раскрытии представлены способы лечения IRAK4-опосредованного заболевания или расстройства у субъекта, включающие

получение биологического образца от субъекта;

измерение экспрессии фосфорилированного NF-κB в биологическом образце;
сравнение уровня экспрессия фосфорилированного NF-κB с уровнем экспрессии фосфорилированного NF-κB в эталоне; и

введение модифицирующего IRAK4 соединения, выбранного из ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4 субъекту, если экспрессия фосфорилированного NF-κB повышена по сравнению с уровнем экспрессии фосфорилированного NF-κB в эталоне.

В еще одном аспекте в настоящем раскрытии представлены способы лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающие

получение биологического образца от субъекта;

измерение экспрессии фосфорилированного NF-κB в биологическом образце;

сравнение уровня экспрессия фосфорилированного NF-κB с уровнем экспрессии фосфорилированного NF-κB в эталоне; и

введение субъекту лекарственного средства, которое не является IRAK4-модифицирующим соединением, если экспрессия фосфорилированного NF-κB не повышена по сравнению с уровнем экспрессии фосфорилированного NF-κB в эталоне.

В некоторых вариантах осуществления указанные выше способы дополнительно включают получение эталона. В некоторых вариантах осуществления эталон представляет собой значение, полученное от субъекта или множества субъектов, которые не страдают заболеванием или расстройством. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления значение получают из одного биологического источника (например, ткани, крови или другой биологической жидкости) в качестве биологического образца. В некоторых вариантах осуществления значение получают из ткани или крови.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления фосфорилированный NF-κB представляет собой NF-κB p-p50. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления способы включают введение субъекту ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4, если экспрессия NF-κB p-p50 повышена. В некоторых вариантах осуществления экспрессия NF-κB p-p50 представляет собой ядерную экспрессию. В некоторых вариантах осуществления экспрессия NF-κB p-p50 представляет собой цитоплазматическую экспрессию. В некоторых вариантах осуществления экспрессия NF-κB p-p50 представляет собой комбинацию ядерной экспрессии и цитоплазматической экспрессии.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления фосфорилированный NF-κB представляет собой NF-κB p-p65. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления способы включают введение субъекту ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4, если экспрессия NF-κB p-p65 повышена. В некоторых вариантах осуществления экспрессия NF-κB p-p65 представляет собой ядерную экспрессию. В некоторых вариантах осуществления экспрессия NF-κB p-p65 представляет собой цитоплазматическую экспрессию. В некоторых вариантах осуществления экспрессия NF-κB p-p65 представляет собой комбинацию ядерной экспрессии и цитоплазматической экспрессии.

В другом аспекте в настоящем раскрытии представлены способы обнаружения повышенной экспрессии NF-κB p-p50 в биологическом образце, включающие

приведение в контакт биологического образца с первым антителом, специфическим для NF-κB p-p50, обеспечивая таким образом конъюгат антитело-NF-κB p-p50;

приведение в контакт конъюгата антитело-NF-κB p-p50 со вторым антителом, обеспечивая таким образом смесь конъюгатов антитело/антитело, в которой второе антитело специфично для первого антитела, а второе антитело обладает ферментативной активностью;

обработку смеси конъюгатов антитело/антитело хромогенным субстратом для ферментативной активности, обеспечивая таким образом смесь конъюгатов субстрат/антитело/антитело; и

контрастное окрашивание смеси конъюгатов субстрат/антитело/антитело.

В некоторых вариантах осуществления контрастное окрашивание смеси конъюгатов субстрат/антитело/антитело осуществляют в течение не более 60 секунд. В некоторых вариантах осуществления контрастное окрашивание смеси конъюгатов субстрат/антитело/антитело осуществляют в течение не более 10 секунд.

В некоторых вариантах осуществления контрастный краситель представляет собой гематоксилин.

В некоторых вариантах осуществления ферментативная активность представляет собой активность пероксидазы. В некоторых вариантах осуществления хромогенный субстрат представляет собой пероксидазный субстрат.

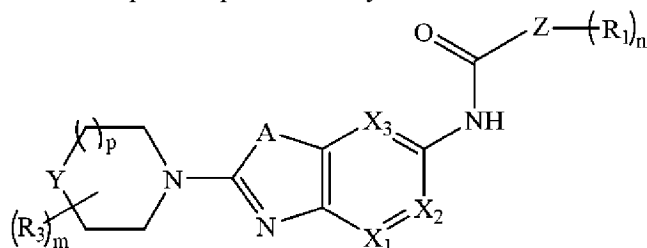
В других вариантах осуществления ферментативная активность представляет собой активность щелочной фосфатазы. В некоторых вариантах осуществления хромогенный субстрат представляет собой фосфатазный субстрат.

В некоторых вариантах осуществления первое антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления второе антитело представляет собой моноклональное антитело.

Ингибиторы IRAK4

В широком смысле, способы, раскрытые в настоящем документе, можно осуществлять с любым ингибитором IRAK4. Например, способы можно осуществлять с использованием ингибиторов IRAK4, раскрытых в PCT/IB2015/050119, PCT/IB2015/050217, PCT/IB2015/0054620, PCT/IB2016/054203 и/или PCT/IB2016/054229; причем содержание каждой из указанных выше международных заявок полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представлен формулой I:



(I)

или его фармацевтически приемлемой солью;

где

X_1 и X_3 независимо представляют собой CH или N; X_2 представляет собой CR_2 или N; при условии, что один и не более одного из X_1 , X_2 или X_3 представляет собой N;

A представляет собой O или S;

Y представляет собой $-CH_2-$ или O;

Z представляет собой арил или гетероцикл;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл; причем заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксилалкил или $-NR_aR_b$;

R_2 представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или $-NR_aR_b$; причем заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксил;

R_3 в каждом случае представляет собой алкил или гидроксил;

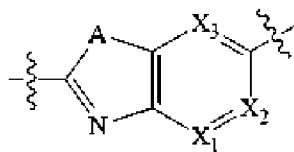
R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил, ацил или гетероцикл;

«m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2;

«p» равняется 0 или 1.

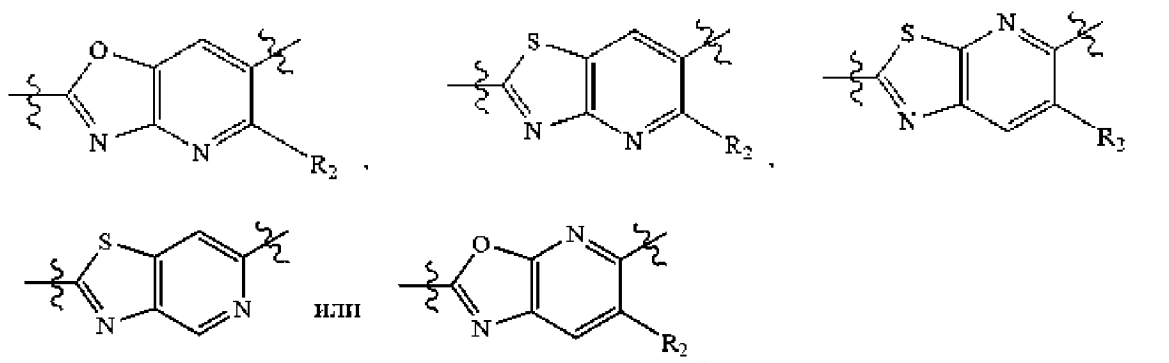
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой O или S; Y представляет собой $-CH_2-$ или O; Z представляет собой арил или гетероцикл; R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл, причем заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикл; R_2 представляет собой водород, циклоалкил, гетероцикл или $-NR_aR_b$; «m» равняется 0; и «n» равняется 1.

В других вариантах осуществления A представляет собой O или S; Y представляет собой $-CH_2-$ или O; Z представляет собой арил или гетероцикл; R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл; причем заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикл; R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл или $-NR_aR_b$, где заместитель выбран из амино, галогена или гидроксила; «m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2; и «p» равняется 0 или 1.



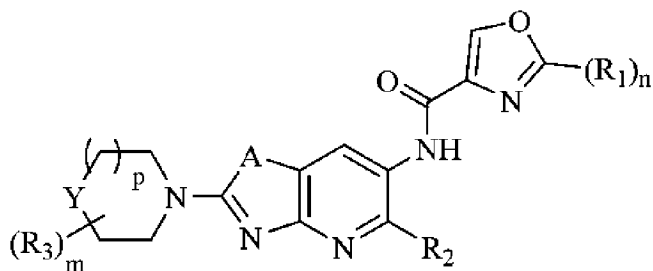
В некоторых вариантах осуществления

представляет собой



В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой арил или 5- или 6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из фенила, фурилы, тиенила, пирролыла, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, 1H-тетразолила, оксадиазолила, триазолила, пиридила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, азетидинила, оксетанила, имидазолидинила, пирролидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиразолидинила, тетрагидрофурилы, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропирилы, морфолиныла, тиоморфолиныла, 1,4-диоксанила, диоксидотиоморфолиныла, оксапиперазинила, оксапиперидинила, тетрагидрофурилы, тетрагидропирилы, тетрагидротиофенила, дигидропирилы и азабицикло[3.2.1]октанила; каждый из которых необязательно замещен алкилом, алкокси, галогеном, гидроксилем, гидроксилалкилом или $-NR_aR_b$; и R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или ацил.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представлен формулой (IA):

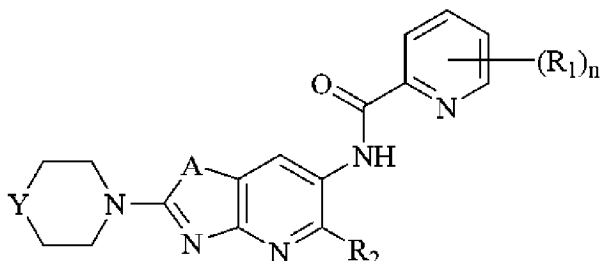


(IA)

или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой O или S ; Y представляет собой $-CH_2-$ или O ; R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл, причем заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикл; R_2 представляет собой водород, циклоалкил, гетероцикл или $-NR_aR_b$; « m » равняется 0; и « n » равняется 1. В других вариантах осуществления A представляет собой O или S ; Y представляет собой $-CH_2-$ или O ; R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл; причем заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо

представляют собой водород, алкил или гетероциклил; R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил или $-NR_aR_b$, где заместитель выбран из amino, галогена или гидроксила; «m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2.

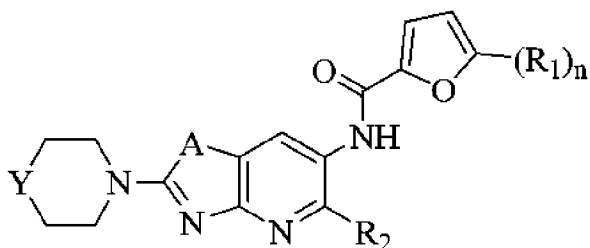
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представлен формулой (IB):



(IB)

или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой O или S; Y представляет собой $-CH_2-$ или O; R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил, причем заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил; R_2 представляет собой водород, циклоалкил, гетероциклил или $-NR_aR_b$; и «n» равняется 1. В других вариантах осуществления A представляет собой O или S; Y представляет собой $-CH_2-$ или O; R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил; причем заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил; R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил или $-NR_aR_b$, где заместитель выбран из amino, галогена или гидроксила; «m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представлен формулой (IC):



(IC)

или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; причем заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксиалкил или $-NR_aR_b$; и R_a и R_b независимо представляют собой водород или ацил. В других вариантах осуществления R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; причем заместитель

представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или $-NR_aR_b$; и R_a и R_b независимо представляют собой водород или ацил. В других вариантах осуществления R_1 необязательно представляет собой необязательно замещенный гетероцикл; и заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой пиридил, пиразолил, пирролидинил или пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой необязательно замещенный пиразолил, причем заместитель представляет собой алкил, гидроксил или $-NR_aR_b$. В других вариантах осуществления R_1 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл или $-NR_aR_b$, причем заместитель выбран из amino, галогена или гидроксила. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл или $-NR_aR_b$, причем заместитель выбран из amino, галогена или гидроксила. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пиперидинила, пирролидинила, морфолинила, пиперазинила, азетидинила, пиразолила, фуридила или азабицикло[3.2.1]октанила; причем заместитель представляет собой гидроксил, галоген, алкил или amino. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой пиперидинил, пирролидинил, морфолинил или пиперазинил. В других вариантах осуществления R_2 представляет собой водород. В других вариантах осуществления представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой алкил.

В некоторых вариантах осуществления m равняется 0 и p равняется 1. В других вариантах осуществления m равняется 0 или 2, и p равняется 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 выбран из следующих:

6'-амино-N-(2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

6'-амино-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид гидроклорид;

N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидроклорид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида гидроклорид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-

пиразол-4-ил)пиколинамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

6-хлор-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;

2-(2-хлорпиридин-4-ил)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-3-иламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

6'-амино-N-(2-морфолинооксазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;

3-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-5-фтор-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)бензамид;

2-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-5-фтор-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)бензамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2,5-диморфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-

ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(3-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(6-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксибирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-(3-гидроксибирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;

(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;

(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-(пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

N-(2-(2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида гидрохлорид;

6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

N-(2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(6-метоксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолино)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-

метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(6-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(3-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;

(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;

(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;

(S)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид;

(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид;

(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;

(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид;

N-(5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид

(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

N-(5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

5-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-2-карбоксамид;

N-(5-(азепан-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-

2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

(S)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид

N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид

N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид

N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(3-фторфенил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид;

N-(5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

5-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-2-карбоксамид;

N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

N-(5-(фуран-3-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(1H-пиразол-4-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(6-фторпиридин-3-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

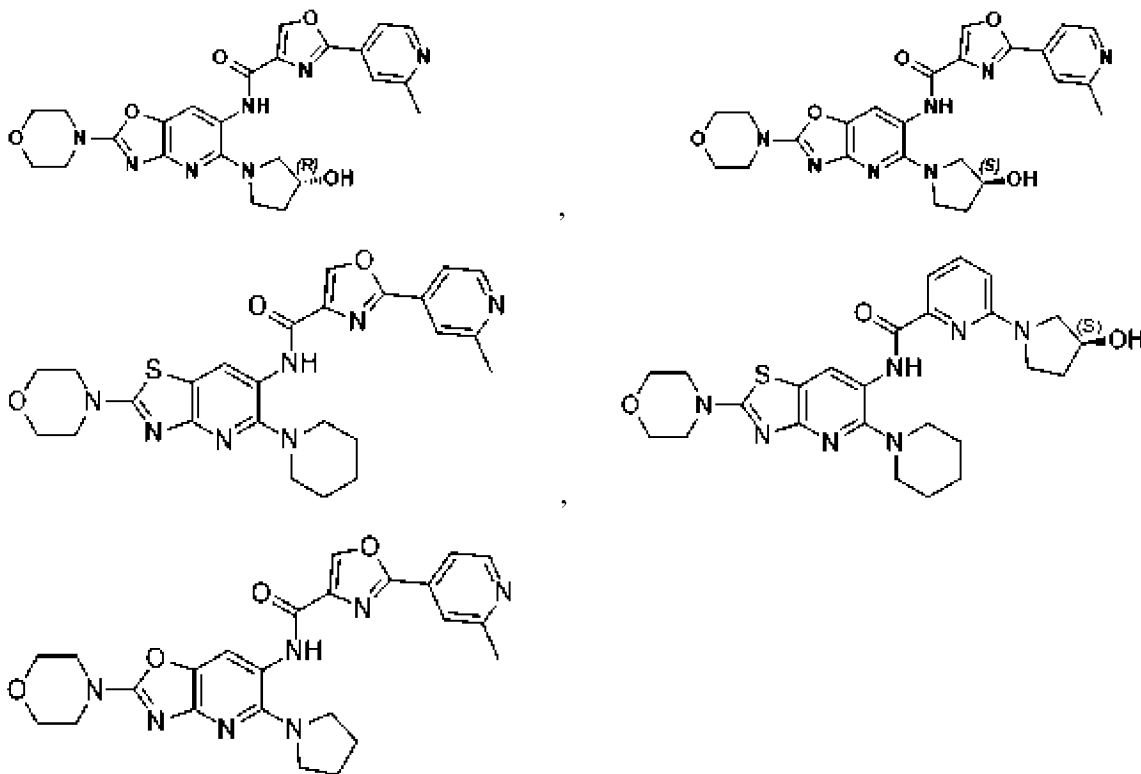
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

5-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-

морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-3-карбоксоамида гидрохлорид;
 2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-
 морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксоамида гидрохлорид;
 2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-
 морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксоамида гидрохлорид;
 N-(5-(2-фторпиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-
 метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксоамид;
 N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-
 b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксоамид;
 N-(5-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-
 b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксоамида гидрохлорид; и
 N-(5-(2-гидроксипиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-
 метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксоамида гидрохлорид;

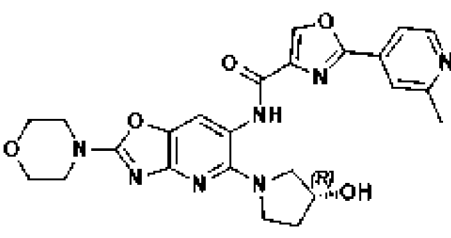
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой

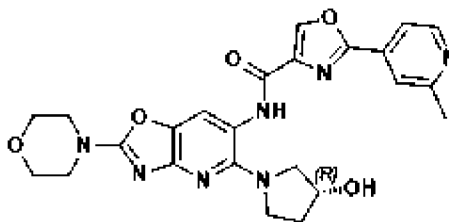


ИЛИ

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления ингибитор IRAK4

представляет собой  (соединение 1). В других

предпочтительных вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой



фармацевтически приемлемую соль

Соединение 1 можно вводить в любом количестве или любым способом, который вызывает необходимую реакцию у испытуемого. Например, 100-400 мг соединения 1 можно вводить субъекту дважды в сутки или 200-1000 мг соединения 1 можно вводить субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят 100-400 мг соединения 1 дважды в сутки. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят 200-400 мг соединения 1 дважды в сутки. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления субъекту вводят 250-350 мг соединения 1 дважды в сутки. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг, около 400 мг, около 425 мг, около 450 мг, около 475 мг или около 500 мг соединения 1 дважды в сутки. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг или около 400 мг соединения 1 дважды в сутки. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг или около 300 мг соединения 1 дважды в сутки. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят около 50 мг соединения 1 дважды в сутки. В других вариантах осуществления около субъекту вводят 200 мг соединения 1 дважды в сутки. В других вариантах осуществления около субъекту вводят 225 мг соединения 1 дважды в сутки. В других вариантах осуществления около субъекту вводят 250 мг соединения 1 дважды в сутки. В других вариантах осуществления около субъекту вводят 275 мг соединения 1 дважды в сутки. В особенно предпочтительных вариантах осуществления около субъекту вводят 300 мг соединения 1 дважды в сутки. В других вариантах осуществления около субъекту вводят 325 мг соединения 1 дважды в сутки. В других вариантах осуществления около субъекту вводят 350 мг соединения 1 дважды в сутки. В других вариантах осуществления около субъекту вводят 375 мг соединения 1 дважды в сутки. В других вариантах осуществления около субъекту вводят 400 мг соединения 1 дважды в сутки.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг, около 400 мг, около 425 мг, около 450 мг, около 475 мг или около 500 мг соединения 1 один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят около 50 мг соединения 1 один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят около 75 мг соединения 1 один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления

субъекту вводят около 100 мг соединения 1 один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят около 125 мг соединения 1 один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят около 150 мг соединения 1 один раз в сутки.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединение 1 вводят субъекту перорально. В некоторых вариантах осуществления субъекту перорально вводят около 50 мг соединения 1 дважды в сутки. В других вариантах осуществления субъекту перорально вводят около 200 мг соединения 1 дважды в сутки. В других вариантах осуществления субъекту перорально вводят около 250 мг соединения 1 дважды в сутки. В особенно предпочтительных вариантах осуществления субъекту перорально вводят около 300 мг соединения 1 дважды в сутки. В других вариантах осуществления субъекту перорально вводят около 325 мг соединения 1 дважды в сутки. В других вариантах осуществления субъекту перорально вводят около 350 мг соединения 1 дважды в сутки. В других вариантах осуществления субъекту перорально вводят около 375 мг соединения 1 дважды в сутки. В других вариантах осуществления субъекту перорально вводят около 400 мг соединения 1 дважды в сутки. В других вариантах осуществления субъекту вводят около 50 мг соединения 1 один раз в сутки. В других вариантах осуществления субъекту вводят около 75 мг соединения 1 один раз в сутки. В других вариантах осуществления субъекту вводят около 100 мг соединения 1 один раз в сутки. В других вариантах осуществления субъекту вводят около 125 мг соединения 1 один раз в сутки. В других вариантах осуществления субъекту вводят около 150 мг соединения 1 один раз в сутки.

В других вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой PF-06650833 или BAY 1830839.

Деструкторы IRAK4

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение деструктора IRAK4. В некоторых вариантах осуществления деструктор IRAK4 представляет собой КТ-474.

Виды комбинированной терапии

В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, способ дополнительно включает совместное введение субъекту ингибитора BCL-2. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает ежедневное введение 400 мг венетоклакса. В некоторых вариантах осуществления венетоклакс вводят перорально. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления способ дополнительно включает ежедневное пероральное введение 400 мг венетоклакса.

В других вариантах осуществления способ дополнительно включает совместное введение субъекту ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб, эвобрутиниб, ONO-4059, спебрутиниб или НМ7 1224. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб, эвобрутиниб, ONO-4059,

спебрутиниб или NM7 1224. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой акалабрутиниб. В некоторых вариантах осуществления способ включает ежедневное введение 200 мг акалабрутиниба. В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления способ включает ежедневное пероральное введение 200 мг акалабрутиниба. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб. В некоторых вариантах осуществления способ включает ежедневное введение 420 мг ибрутиниба. В других вариантах осуществления способ включает ежедневное введение 420 мг ибрутиниба. В некоторых вариантах осуществления ибрутиниб вводят перорально. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления ежедневно перорально вводят 420 мг ибрутиниба. В других предпочтительных вариантах осуществления способ включает ежедневное введение 560 мг ибрутиниба. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой занубрутиниб. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение 160 мг занубрутиниба дважды в сутки. В других вариантах осуществления способ включает введение 320 мг занубрутиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления занубрутиниб вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления способ включает пероральное введение 160 мг занубрутиниба дважды в сутки. В других вариантах осуществления способ включает пероральное введение 320 мг занубрутиниба один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления способ дополнительно включает совместное введение одного или более из следующих: АВТ-737, ВАУ-1143572, 5-фторурацил, абиратерона ацетат, ацетилхолин, адо-трастузумаб эмтансин, афатиниб, альдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алитретиноин, аминоклевулиновая кислота, анастрозол, анастрозол, апрепитант, триоксид мышьяка, аспарагиназа *erwinia chrysanthemi*, атезолизумаб, акситиниб, азацитидин, белинонат, бендамустин, бензилизотиоцианат, бевацизумаб, бексаротин, бикалутамид, блеомицин, блинатумомаб, бортезомиб, босутиниб, брентуксимаб ведотин, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, клофарабин, кобиметиниб, копанлисиб, кризотиниб, циклофосфамид, цитарабин, дабрафениб, дакарбазин, дакарбазин, дактиномицин, даратумумаб, дасатиниб, даунорубицин, децитабин, дефибротид натрия, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, дексаметазон, дексразоксан, дигидротестостерон (DHT), динутуксимаб, доцетаксел, доксорубицин, элотузумаб, элтромбопаг, энзалутамид, эпирубицин, эрибулина мезилат, эрлотиниб, этопозид, эверолимус, экземестан, экземестан, филграстим, флударабина фосфат, флутамид, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, гемтузумаба озогамин, глюкокарпидаза, гозерелина ацетат, гидроксимочевина, ибритумомаба труксетан, ибрутиниб, идарубицин, иделалисиб, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, интерферон альфа-2b, ипилимумаб, иринотекан, иксабепилон, иксазомиб, ланреотид, лапатиниб, леналидомид, ленватиниб, летрозол, лейковорин, лейпролид, ломустин, мехлорэтамин, мегестролацетат, мелфалан,

меркаптопурин, месна, метотрексат, митомицин С, митоксантрон, навитоклакс, нецитумумаб, неларабин, нетупитант, нилотиниб, нилутамид, ниволумаб, обинутузумаб, офатумумаб, олапариб, омацетаксина мепесукцинат, осимертиниб, оксалиплатин, озогамин, паклитаксел, палбоциклиб, палифермин, памидронат, панитумумаб, панобиностат, пазопаниб, пегаспаргаза, пегинтерферон альфа-2b, пембролизумаб, пеметрексед, пертузумаб, плериксафор, помалидомид, понатиниб, пралатрексат, преднизон, прокарбазин, пропранолол, радий 223 дихлорид, ралоксифен, рамуцирумаб, расбуриказа, регорафениб, ритуксимаб, ролапитант, ромидепсин, ромиплостим, руксолитиниб, силтуксимаб, сипулейцел-т, сонидегиб, сорафениб, сунитиниб, талимогена лахерпарепвек, тамоксифен, темозоломид, темсиролимус, талидомид, тиогуанин, тиотепа, типирацил, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трабедецин, траметиниб, трастузумаб, третиноин, трифлуридин, триацетат уридина, вандетаниб, вемурафениб, венетоклакс, винбластин, винкристин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, зив-афлиберцепт, золедроновая кислота и их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой одно или более из ритуксимаба, циклофосамида, доксорубина, винкристина и преднизона.

Заболевания и расстройства

Способы, раскрытые в настоящем документе, относятся к лечению множества заболеваний и расстройств; например, способы можно применять для лечения заболеваний и расстройств, связанных с IRAK4. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак, предпочтительно гематологическую злокачественную опухоль, такую как лейкоз или лимфома, например, неходжкинская лимфома. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз), миелодиспластический синдром, лимфобластный лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), CLL высокого риска, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) (например, DLBCL или ABC-DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM), множественную миелому, лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому Беркитта, неберкиттскую В-клеточную лимфому высокой степени, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, трансформированную В-клеточную лимфому высокой степени (HGBL), лимфоплазматическую лимфому (LPL), лимфому центральной нервной системы (CNSL) или лимфому MALT. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелогенный лейкоз. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелоидный лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз (например, AML). В некоторых вариантах осуществления AML

представляет собой первичный АМЛ. В других вариантах осуществления АМЛ представляет собой вторичный АМЛ. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелодиспластический синдром. В некоторых вариантах осуществления миелодиспластический синдром имеет высокую степень. В других вариантах осуществления миелодиспластический синдром имеет низкую степень. В некоторых вариантах осуществления миелодиспластический синдром имеет высокий риск. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфобластный лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В некоторых вариантах осуществления CLL представляет собой CLL с высоким риском. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой фолликулярную лимфому. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой подобную активированным В-клеткам (ABC) DLBCL. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой подобную зародышевым центрам В-клеток (GCB) DLBCL. В некоторых вариантах осуществления DLBCL является экстранодальной. В некоторых вариантах осуществления DLBCL представляет собой экстранодальную лимфому ноги, экстранодальную лимфому яичка или экстранодальную лимфому неуточненного типа (NOS). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой мантийноклеточную лимфому. В следующих вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому маргинальной зоны. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Беркитта. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой неберкиттскую В-клеточную лимфому высокой степени. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой трансформированную В-клеточную лимфому высокой степени (HGBL). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфоплазматитарную лимфому (LPL). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфома ЦНС. В других вариантах осуществления лимфома

ЦНС представляет собой первичную лимфому ЦНС (PCNSL). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому MALT. В некоторых вариантах осуществления гематологические злокачественные опухоли, описанные выше, могут быть рецидивирующими или рефрактерными. В некоторых вариантах осуществления гематологические злокачественные опухоли, описанные выше, устойчивы к лечению ингибитором ВТК. В некоторых вариантах осуществления гематологические злокачественные опухоли, описанные выше, устойчивы к лечению ингибитором ВТК в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления гематологические злокачественные опухоли устойчивы к лечению ибрутинибом, акалбрутинибом, занубрутинибом, эвобрутинибом, ONO-4059, спебрутинибом или NM7 1224. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль устойчива к лечению ибрутинибом.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из следующих: рак головного мозга, рак почки, рак печени, рак желудка, рак полового члена, рак влагалища, рак яичника, рак желудка, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак шейки матки, эпидермальный рак, рак предстательной железы, рак головы или шеи. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В других вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В различных таких вариантах осуществления рак может быть рецидивирующим или рефрактерным. В некоторых вариантах осуществления виды рака, описанные выше, устойчивы к лечению ингибитором ВТК. В некоторых вариантах осуществления виды рака, описанные выше, устойчивы к лечению ингибитором ВТК в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления виды рака устойчивы к лечению ибрутинибом, акалбрутинибом, занубрутинибом, эвобрутинибом, ONO-4059, спебрутинибом или NM7 1224. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления рак устойчив к лечению ибрутинибом.

В других вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой воспалительное заболевание или расстройство. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание или расстройство. В определенных вариантах осуществления воспалительное заболевание или расстройство представляет собой следующее: аллергические заболевания глаз, конъюнктивит, синдром сухого глаза, вернальный конъюнктивит, аллергический ринит, аутоиммунное гематологическое расстройство, гемолитическая анемия, апластическая анемия, врожденная апластическая анемия, идиопатическая тромбоцитопения, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полихондрит, склеродермия, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, тяжелая псевдопаралитическая миастения, синдром Стивена-Джонсона, идиопатические злокачественные афты, аутоиммунное воспалительное заболевание

кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, целиакия, пародонтит, заболевание гиалиновой мембраны, заболевание почек, гломерулярное заболевание, алкогольное заболевание печени, рассеянный склероз, эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический пневмонит повышенной чувствительности, первичный билиарный цирроз, увеит (передний или задний), синдром Шегрена, интерстициальный фиброз легких, псориаз, псориатический артрит, системный ювенильный идиопатический артрит, нефрит, васкулит, дивертикулит, интерстициальный цистит, гломерулонефрит, идиопатический нефротический синдром, нефропатия минимальных изменений, хроническое гранулематозное заболевание, эндометриоз, лептоспирозное заболевание почек, глаукома, ретинальное заболевание, головная боль, боль, комплексный региональный болевой синдром, гипертрофия сердца, истощение мышц, катаболические расстройства, ожирение, задержка роста плода, гиперхолестеринемия, сердечное заболевание, хроническая сердечная недостаточность, мезотелиома, ангидротическая уртикарная дисплазия, болезнь Бехчета, синдром недержания пигмента, болезнь Паджета, панкреатит, наследственный синдром периодической лихорадки, астма, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, эозинофилия, гиперчувствительность, анафилаксия, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, назальный синусит, аллергические заболевания глаз, заболевания, вызванные диоксидом кремния, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОБЛ), муковисцидоз, кислотно-индуцированное повреждение легких, легочная гипертензия, полинейропатия, катаракта, воспаление мышц в сочетании с системным склерозом, миозит органов включения, тяжелая псевдопаралитическая миастения, тиреоидит, болезнь Аддисона, лишай, аппендицит, атопический дерматит, астма, аллергия, блефарит, бронхиолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, хроническое отторжение трансплантата, колит, конъюнктивит, цистит, дакриoadенит, дерматит, ювенильный ревматоидный артрит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, пурпура Геноха-Шонлейна, гепатит, гнойный гидраденит, IgA-нефропатия, интерстициальное заболевание легких, ларингит, мастит, менингит, миелит, миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остеоит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, крапивница, флебит, пневмонит, пневмония, полимиозит, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендинит, тонзиллит, язвенный колит, васкулит, вульвит, очаговая алопеция, мультиформная эритема, герпетический дерматит, склеродермия, витилиго, аллергические васкулиты, крапивница, буллезный пемфигоид, простая пузырчатка, эксфолиативная пузырчатка, паранеопластическая пузырчатка, приобретенный буллезный эпидермолиз, острая или хроническая подагра, хронический подагрический артрит, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) и остеоартрит. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления воспалительное заболевание или расстройство представляет собой гиперцитокинемию. В некоторых вариантах

осуществления гиперцитокинемия вызвана инфекционным агентом. В некоторых вариантах осуществления инфекционный агент представляет собой вирус. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус (например, COVID-19). В других вариантах осуществления инфекционный агент представляет собой бактерию. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание или расстройство представляет собой болезнь «трансплантат против хозяина» (GVHD). В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой хроническую болезнь «трансплантат против хозяина» (сGVHD). В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой склеродермальную GVHD, устойчивую к стероидам GVHD, устойчивую к циклоспорину GVHD, GVHD, GVHD полости рта, ретикулярную GVHD полости рта, эрозионную GVHD или язвенную GVHD полости рта. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой склеродермальную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой GVHD полости рта. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой ретикулярную GVHD полости рта. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой эрозионную GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой язвенную GVHD полости рта. В некоторых вариантах осуществления GVHD хроническую GVHD с наложением. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой классическую хроническую GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет устойчивую к стероидам GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD представляет собой устойчивую к циклоспорину GVHD. В некоторых вариантах осуществления GVHD является рефракторной. В некоторых вариантах осуществления GVHD является рецидивирующей.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройства, описанные выше, устойчивы к лечению ингибитором ВТК отдельно. В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройства, описанные выше, устойчивы к лечению ингибитором ВТК в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройства устойчивы к лечению ибрутинибом, акалабрутинибом, занубрутинибом, эвобрутинибом, ONO-4059, спебрутинибом или HM7 1224. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления заболевания или расстройства устойчивы к лечению ибрутинибом.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство связано с хронической анемией. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой хроническую анемию. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство связано с трансфузионной зависимостью.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой взрослого человека.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой соединение 1; соединение 1 вводят в дозировке около 50 мг перорально один раз в сутки; и заболевание или расстройство представляет собой DLBCL. В некоторых вариантах

осуществления DLBCL является рецидивирующим или рефрактерным.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой соединение 1; соединение 1 вводят в дозировке около 50 мг перорально один раз в сутки; и заболевание или расстройство представляет собой FL. В некоторых вариантах осуществления FL является рецидивирующим или рефрактерным.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой соединение 1; соединение 1 вводят в дозировке около 300 мг перорально один раз в сутки; и заболевание или расстройство представляет собой WM. В некоторых вариантах осуществления WM является рецидивирующей или рефрактерной.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой соединение 1; соединение 1 вводят в дозировке около 50 мг перорально дважды в сутки; и заболевание или расстройство представляет собой DLBCL. В некоторых вариантах осуществления DLBCL является рецидивирующим или рефрактерным.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой соединение 1; соединение 1 вводят в дозировке около 300 мг перорально дважды в сутки; и заболевание или расстройство представляет собой LPL. В некоторых вариантах осуществления LPL является рецидивирующим или рефрактерным.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой соединение 1; соединение 1 вводят в дозировке около 300 мг перорально дважды в сутки; и заболевание или расстройство представляет собой GCB DLBCL. В некоторых вариантах осуществления GCB DLBCL является рецидивирующим или рефрактерным.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой соединение 1; соединение 1 вводят в дозировке около 400 мг перорально дважды в сутки; и заболевание или расстройство представляет собой ABC DLBCL. В некоторых вариантах осуществления ABC DLBCL является рецидивирующим или рефрактерным.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой соединение 1; соединение 1 вводят в дозировке около 400 мг перорально дважды в сутки; и заболевание или расстройство представляет собой MZL. В некоторых вариантах осуществления MZL является рецидивирующим или рефрактерным.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой соединение 1; соединение 1 вводят в дозировке около 300 мг перорально дважды в сутки; и заболевание или расстройство представляет собой MZL. В некоторых вариантах осуществления MZL является рецидивирующим или рефрактерным.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой соединение 1; соединение 1 вводят в дозировке около 300 мг перорально дважды в сутки; и заболевание или расстройство представляет собой MALT. В некоторых вариантах осуществления MALT является рецидивирующим или рефрактерным.

В некоторых вариантах осуществления соединения 1 вводят непрерывно (*например*, соединение 1 вводят без перерыва в применении лекарственных средств). В других вариантах осуществления соединения 1 вводят периодически (*например*,

соединение 1 вводят непрерывно с одним или более перерывами в применении лекарственных средств). В некоторых вариантах осуществления каждый перерыв в приеме лекарственных средств длится в течение периода 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 суток. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления перерыв в приеме лекарственных средств длится в течение 7 суток. В следующих предпочтительных вариантах осуществления соединение 1 вводят ежедневно в течение трех недель с последующим перерывом в приеме лекарственного средства в течение одной недели, а затем необязательного ежедневного введения и перерыва в приеме лекарственного средства в течение одной недели, при этом данный цикл может повторяться далее. В некоторых вариантах осуществления указанный выше режим дозирования продолжается, чередование периодов введения с перерывами, пока не будет наблюдаться изменение состояния заболевание (например, до наблюдения полного ответа, частичного ответа или неприемлемой токсичности). Способы лечения определенных заболеваний и расстройств соединением 1 раскрыты в PCT/U20S21/030192, содержание которой включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Предшествующие терапевтические средства

Способы, раскрытые в настоящем документе, можно применять в качестве терапевтического средства первой линии или их можно применять относительно пациентов, которым не удалось достичь ответа, либо частичного, либо полного, с использованием одного или более предшествующих противораковых терапевтических средств или противовоспалительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал по меньшей мере одно противораковое терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал одно противораковое терапевтическое средство. В других вариантах осуществления пациент ранее получал два противораковых терапевтических средства. В других вариантах осуществления пациент ранее получал три противораковых терапевтических средства. В других вариантах осуществления пациент ранее получал четыре противораковых терапевтических средства. В других вариантах осуществления пациент ранее получал пять противораковых терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно противораковое терапевтическое средство выбрано из антитела к CD20, азотистого иприта, стероида, аналога пурина, ингибитора ДНК-топоизомеразы, интеркалятора ДНК, ингибитора тубулина, ингибитора BCL-2, ингибитора протеасомы, ингибитора Toll-подобных рецепторов, ингибитора киназы, ингибитора киназы SRC, ингибитора киназы PI3K, ингибитора ВТК, ингибитора глутаминазы, ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1 и метилирующего средства; или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство выбрано из ибрутиниба, ритуксимаба, бендамустина, бортезомиба, дексаметазона, хлорамбуцила, кладрибина, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина, венетоклакса, ифосфамида, преднизона, опрозомиба, иксазомиба, акалабрутиниба, занубрутиниба, ИМО-08400, иделалисиба, умбреласиба, СВ-839,

флударабина и талидомида; или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой ибрутиниб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой ибрутиниб и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой бендамустин. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой бендамустин и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой бортезомиб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой бортезомиб и дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой бортезомиб и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой бортезомиб, ритуксимаб и дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления хлорамбуцил. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой кладрибин. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой кладрибин и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон и ритуксимаб (т.е. CHOP-R). В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой циклофосфамид, преднизон и ритуксимаб (т.е. CPR). В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой флударабин. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой флударабин и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой ритуксимаб. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство содержит ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой ритуксимаб, циклофосфамид и дексаметазон (т.е. RCD). В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой талидомид. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой талидомид и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон (т.е. R-CyBoD). В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой гипометилирующее средство. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал по меньшей мере 6 циклов гипометилирующего средства. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой

комбинацию любого из указанного выше, например, субъект может вначале получать ритуксимаб, а затем позже получать комбинацию ритуксимаба, циклофосфида и дексаметазона (т.е. RCD).

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал по меньшей мере одно противовоспалительное терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал одно противовоспалительное терапевтическое средство. В других вариантах осуществления пациент ранее получал два противовоспалительных терапевтических средства. В других вариантах осуществления пациент ранее получал три противовоспалительных терапевтических средства. В других вариантах осуществления пациент ранее получал четыре противовоспалительных терапевтических средства. В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой стероид (например, кортикостероид). В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное терапевтическое средство представляет собой гидрокортизон, кортизон, этаметазон, преднизон, преднизолон, триамцинолон, дексаметазон или флудрокортизон; или их комбинацию.

Субъект также мог получать или были подготовлены к другим, нехимиотерапевтическим терапевтическим средствам, таким как оперативное вмешательство, облучение или трансплантация костного мозга. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал химиомобилизационную терапию этопозидом. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал трансплантацию костного мозга. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал трансплантацию стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал трансплантацию аутологичных клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал трансплантацию аллогенных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал трансплантацию гемопоэтических клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал кармустин, этопозид, цитарабин и мелфалан (т.е. обеспечение требуемых параметров BEAM). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал повторную индукционную терапию.

Субъект также мог ранее демонстрировать благоприятный исход после предыдущих способов лечения и только позднее потребовалось дополнительное лечение. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее достигал частичного ответа. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее достигал хорошего частичного ответа. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее достигал полного ответа. В некоторых вариантах осуществления рак является рецидивирующим. В некоторых вариантах осуществления рак является рефракторным.

Субъект также может иметь изначальную или развившуюся одну или более генетических мутаций, которые делают рак субъекта более или менее устойчивым к терапии. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет мутацию в RICTOR. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет мутацию N1065S в RICTOR. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления субъект имеет мутацию в

MYD88. В определенных еще более предпочтительных вариантах осуществления субъект имеет мутацию L265P в MYD88. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет мутацию в TET2. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет мутации в CXCR4. В других вариантах осуществления субъект имеет мутацию в CXCR4. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует раннее прогрессирование. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал ингибитор ВТК.

В некоторых вариантах осуществления после введения соединения субъект достигает частичного ответа. В некоторых вариантах осуществления после введения соединения субъект достигает хорошего частичного ответа. В других вариантах осуществления после введения соединения субъект достигает полного ответа. В некоторых вариантах осуществления субъект достигает частичного ответа в течение 7 суток получения соединения. В некоторых вариантах осуществления субъект достигает хорошего частичного ответа в течение 7 суток получения соединения. В некоторых вариантах осуществления субъект достигает полного ответа в течение 7 суток получения соединения. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта снижается на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 5%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 10%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 15%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 20%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 25%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 30%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 35%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 40%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 45%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 50%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 55%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 60%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 65%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 70%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 80%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 85%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 90%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 95%.

Способы осуществления иммуногистохимического окрашивания

В определенных вариантах осуществления способов по настоящему раскрытию уровень экспрессии NF-κB p-p50 в образце может быть определен посредством иммуногистохимического окрашивания. Способы осуществления

иммуногистохимического окрашивания общеизвестны специалистам в данной области. Вкратце, образец ткани приводят в контакт со специфическим для NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65 антителом. После инкубационного периода образец ткани приводят в контакт со вторичным антителом. Вторичное антитело распознает и связывается с первым антителом. Вторичное антитело может содержать конъюгированную активность (*например*, ферментативную активность), которую применяют для обнаружения наличия вторичного антитела, и, таким образом, наличия первого антитела, и, таким образом, наличия NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65. Примерами конъюгированных активностей могут быть любые известные специалистам в данной области активности, полезные для создания детектируемого иммуногистохимического сигнала. Подходящие ферментные конъюгаты для вторичного антитела включают, например, пероксидазу хрена (HRP), щелочную фосфатазу, глюкозооксидазу и β-галактозидазу; также рассматриваются флуоресцентные зонды, радиоактивные изотопы, хемилюминесцентные соединения, биолюминесцентные соединения или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления специфическое для NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65 антитело представляет собой коммерчески доступное антитело NF-κB p-p50. В некоторых вариантах осуществления специфическое для NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65 антитело представляет собой поликлональное антитело. В некоторых вариантах осуществления специфическое для NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65 антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления специфическое для NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65 антитело представляет собой кроличье антитело. В некоторых вариантах осуществления специфическое для NF-κB p-p50 антитело представляет собой фосфо-p50 NF-κappaB (Ser337) (sc-271908) Ab от Santa Cruz Biotechnology. В некоторых вариантах осуществления специфическое для NF-κB p-p65 антитело представляет собой фосфо-p65 NF-κappaB (Ser536) (ab86299) Ab от Abcam. В некоторых вариантах осуществления специфическое для NF-κB p-p65 антитело представляет собой фосфо-p65 NF-κappaB (Ser276) (ab194726) Ab от Abcam.

В некоторых вариантах осуществления вторичное антитело доступно на рынке. В некоторых вариантах осуществления вторичное антитело представляет собой маркированный пероксидазой полимер, конъюгированный с антителами козы против иммуноглобулинов кролика, такой, как содержащийся в наборе EnVision+ System-HRP (DAKO, Карпинтерия, Калифорния).

В способах по настоящему раскрытию после определения уровня экспрессии NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65 в образце ткани данный уровень сравнивают с уровнем экспрессии NF-κB p-p50 в эталонном образце. В некоторых вариантах осуществления эталонный образец взят из того же или сопоставимого типа ткани, что и образец ткани, но, как известно, имеет нормальный уровень экспрессии NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65 или отсутствие экспрессии NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65. В некоторых вариантах осуществления эталонный образец является нормальной, или не пораженной заболеванием тканью того же типа ткани, что и образец ткани, но взятой у человека или

группы индивидов, о которых известно, что они имеют нормальные уровни экспрессии NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65 или отсутствует экспрессия NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65. В некоторых вариантах осуществления эталонный образец является нормальной или не пораженной заболеванием тканью того же или сопоставимого типа ткани, что и образец ткани, взятой у того же индивида, что и образец ткани. В некоторых вариантах осуществления эталонный образец содержит нормальную или не пораженную заболеванием субпопуляцию клеток в образце ткани. В некоторых вариантах осуществления эталонный образец представляет собой множество клеток или ткань, которая не демонстрирует фенотип повышенного уровня экспрессии NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65.

Повышенный уровень экспрессии будет обнаружен, если уровень экспрессии NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65 в образце ткани выше, чем уровень экспрессии NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65 в эталонном образце. Положительная экспрессия NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65 может быть определена как цитоплазматическое и/или ядерное положительное окрашивание более 50% раковых клеток.

В способе иммуногистохимического окрашивания по настоящему раскрытию получают биологический образец. Биологический образец может представлять собой любой образец ткани или любую совокупность клеток ткани. Биологический образец может происходить от любого животного или человека. В некоторых вариантах осуществления биологический образец получен от человека. В других вариантах осуществления биологический образец получен от животного.

В способе иммуногистохимического окрашивания по настоящему раскрытию биологический образец приводят в контакт с первым антителом, специфическим для NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65, с получением приведенного в контакт с первичным антителом биологического образца. Первое антитело специфично для NF-κB p-p50, что означает, что антитело селективно связывается с NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65. В некоторых вариантах осуществления первое антитело представляет собой поликлональное антитело. В некоторых вариантах осуществления первое антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления первое антитело представляет собой кроличье поликлональное антитело. В некоторых вариантах осуществления первое антитело представляет собой кроличье моноклональное антитело.

В способе иммуногистохимического окрашивания по настоящему раскрытию первый приведенный в контакт с антителом биологический образец приводят в контакт со вторичным антителом, которое является специфическим для первого антитела, причем второе антитело также обладает конъюгированной активностью. Вторичное антитело должно селективно связываться с первым антителом. Вторичное антитело может происходить из того же вида, что и первое антитело, или из другого вида, отличного от первого антитела. Вторичное антитело может представлять собой поликлональное антитело или моноклональное антитело.

Вторичное антитело также обладает конъюгированной активностью, которая

может представлять собой ферментативную активность. В некоторых вариантах осуществления ферментативная активность представляет собой характерную активность вторичного антитела. В других вариантах осуществления ферментативная активность вторичного антитела обеспечивается ферментом, который конъюгирован с антителом.

В некоторых вариантах осуществления ферментативная активность вторичного антитела представляет собой пероксидазную активность. В других вариантах осуществления ферментативная активность вторичного антитела представляет собой активность щелочной фосфатазы. Иллюстративные конъюгированные ферментативные активности могут быть любыми, известными специалистам в данной области, полезными для создания детектируемого иммуногистохимического сигнала, включая, например, пероксидазу хрена (HRP), щелочную фосфатазу, глюкозооксидазу и β -галактозидазу. Предусмотрены и другие иммуногистохимические сигналы, включая, например, флуоресцентные зонды, радиоактивные изотопы, хемилюминесцентные соединения, биолюминесцентные соединения или их комбинации.

В способе иммуногистохимического окрашивания по настоящему раскрытию продукт приведения в контакт приведенного в контакт с первым антителом биологического образца со вторичным антителом представляет собой биологический образец, с которым связано первое антитело, и при этом вторичное антитело связано с первым антителом. В способах по настоящему раскрытию данный продукт приводят в контакт с хромогенным субстратом для ферментативной активности вторичного антитела.

Хромогенный субстрат для ферментативной активности вторичного антитела представляет собой химическое соединение, которое изменяет цвет при реагировании с ферментативной активностью вторичного антитела. В некоторых вариантах осуществления хромогенный субстрат представляет собой диаминобензидин (DAB). В других вариантах осуществления хромогенный субстрат представляет собой 3-амино-9-этилкарбазол (AEC). В других вариантах осуществления хромогенный субстрат представляет собой 5-бром-4-хлор-3-индолилфосфат/тетра-нитросиний тетразолий (BCIP/TNBT). В других вариантах осуществления хромогенный субстрат представляет собой нафтол AS-MX фосфат+дианизидин BB.

После обработки образца хромогенный субстрат подвергают контрастному окрашиванию в течение определенного времени. Можно использовать любой контрастный краситель, который достаточно контрастирует с цветом хромогенного субстрата. Ряд различных контрастных красителей известны специалисту в данной области, включая, например, метиловый зеленый и гематоксилин.

В некоторых вариантах осуществления продукт затем подвергают контрастному окрашиванию в течение не более 1 минуты. В некоторых вариантах осуществления продукт подвергают контрастному окрашиванию в течение не более 10 секунд.

В некоторых вариантах осуществления контрастный краситель представляет собой гематоксилин. Способы применения гематоксилина известны специалисту в данной области. См., например, Godwin Avwioro, Histochemical uses of Haematoxylin - A Review,

JPCS Vol. 1, April-June 2011, 24-34. Концентрация гематоксилин обычно варьирует от около 1 г/л до около 2 г/л.

Фармацевтические композиции

Композиции и способы по настоящему изобретению могут применяться для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления изобретения индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек, или млекопитающее, не являющееся человеком. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение изобретения и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный солевой раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или органические сложные эфиры для инъекций. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, особенно для инвазивных путей введения (то есть путей, таких как инъекция или имплантация, которые обеспечивают преодолевающий перенос или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор не содержит пирогенов или практически не содержит пирогенов. Вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, для осуществления отсроченного высвобождения агента или для избирательного нацеливания на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть в форме единичной дозы, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофильный препарат для разведения, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция или тому подобное. Композиция также может присутствовать в системе трансдермальной доставки, например, кожном пластыре. Композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного применения, таком как лосьон, крем или мазь.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, для стабилизации, увеличения растворимости или увеличения абсорбции соединения, такого как соединение изобретения. Такие физиологически приемлемые средства включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие средства, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, в том числе физиологически приемлемого агента, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства или самомикроэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, которая может включать в себя, например, соединение

изобретения. Липосомы, например, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные, физиологически приемлемые и метаболизируемые носители, которые относительно просто изготавливать и вводить.

Фраза «фармацевтически приемлемый» применяется в настоящем документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках рационального медицинского решения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель» при использовании в настоящем документе означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлоза и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апиrogenная вода; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из ряда способов введения, включая, например, пероральное введение (например, капли, как в водных или неводных растворах или суспензиях, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу); и местно (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенных на кожу). Соединение также можно составлять для ингаляции. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробности подходящих путей введения и подходящих для них композиций можно найти, например, в патентах США №№

6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 и 4,172,896, а также в цитированных в них патентах.

Составы можно удобно предоставлять в стандартной дозированной форме и можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от организма, который лечат, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения разовой лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения, которое оказывает терапевтическое действие. В общем случае из ста процентов это количество составляет от около 1 до около девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от около 5 до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 до около 30 процентов.

Способы приготовления этих составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение изобретения, с носителем и, необязательно, одним или более дополнительными ингредиентами. Как правило, составы готовят путем однородного и тесного связывания соединения настоящего изобретения с жидкими носителями, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта.

Составы по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), крахмальных капсул, пилюль, таблеток, леденцов (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), лиофильных препаратов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и гуммиарабик) и/или в виде средств для полоскания рта и тому подобного, каждая из которых содержит заранее определенное количество соединения настоящего изобретения в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Для приготовления твердых дозированных форм для перорального введения (капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и тому подобное) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция и/или любым из следующего: (1) наполнители или добавки, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат

натрия; (5) замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

Таблетку можно получать путем прессования или формовки, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолята натрия или поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, могут быть необязательно с насечкой или приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтики. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение в нем активного ингредиента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях, чтобы обеспечить желаемый профиль высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Данные композиции могут также необязательно содержать средства, придающие непрозрачность, и могут иметь такую композицию, что они высвобождают активный ингредиент(-ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, при необходимости, с одним или более из вышеописанных вспомогательных веществ.

Жидкие лекарственные формы, пригодные для перорального введения, включают

фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофильные препараты для разведения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот с сорбитаном и их смеси.

Помимо инертных разбавителей, композиции для ухода за полостью рта могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимы.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к активному соединению вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и аэрозоли могут содержать, в дополнение к активному соединению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамидов, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения настоящего изобретения в организм. Такие лекарственные формы можно получать путем растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Усилители всасывания также можно использовать для повышения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно регулировать с помощью регулирующей скорости мембраны или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Фразы «парентеральное введение» и «введенный парентерально», используемые в

данном документе, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриаартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутривнутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию. Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или несколько активных соединений в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть преобразованы в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут использоваться в фармацевтических композициях изобретения, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования материалов для покрытия, таких как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предупреждение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением в состав различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Также может быть желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть вызвано включением агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для пролонгирования действия лекарственного средства, желательно замедлять абсорбцию лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, плохо растворимого в воде. Тогда скорость всасывания лекарства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера и формы кристаллов. Альтернативно, замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Инъекционные депо-формы получают путем формирования

микрокапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Для использования в способах этого изобретения активные соединения могут быть даны сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения могут также обеспечиваться перезаряжаемыми или биоразлагаемыми устройствами. В последние годы были разработаны и испытаны *in vivo* различные полимерные устройства с медленным высвобождением для контролируемой доставки лекарств, включая белковые биофармацевтические препараты. Разнообразие биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, можно использовать для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом участке.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не оказывая при этом токсического воздействия на пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения или комбинации соединений или их сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного используемого(ых) соединения(й), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с применяемыми конкретным(ыми) соединением(ями), возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента, которого лечат, и подобные факторы, хорошо известные в данной области медицины.

Врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определять и назначать терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать введение доз фармацевтической композиции или соединения с более низких уровней, чем требуется для достижения необходимого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут необходимый эффект. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается концентрация соединения, которая является достаточной для достижения необходимого терапевтического эффекта. Обычно считается, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от веса, пола,

возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать, помимо прочего, тяжесть состояния пациента, расстройство, которое лечат, стабильность соединения и, если желательно, другой тип терапевтического средства, вводимого с соединением по настоящему изобретению. Большая общая доза может быть доставлена путем многократного введения средства. Методы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области (Isselbacher et al. (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, включенный сюда посредством ссылки).

В общем, подходящая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах изобретения, будет представлять собой такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от факторов, описанных выше.

При желании эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение суток, необязательно, в единичных дозированных формах. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение может вводиться два или три раза в сутки. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение будет вводиться один раз в сутки.

Пациентом, получающим такое лечение, является любое нуждающееся животное, включая приматов, в частности людей; и другие млекопитающие, такие как лошади, крупный рогатый скот, свиньи, овцы, кошки и собаки; птицы; и домашние животные в целом.

В определенных вариантах осуществления соединения изобретения могут вводиться отдельно или совместно с терапевтическим агентом другого типа.

Настоящее описание включает использование фармацевтически приемлемых солей соединений изобретения в композициях и способах настоящего изобретения. В определенных вариантах осуществления предполагаемые соли по настоящему изобретению включают без ограничения соли алкила, диалкила, триалкила или тетраалкиламмония. В определенных вариантах осуществления предполагаемые соли по настоящему изобретению включают в себя без ограничения соли L-аргинина, бенентамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, динола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиаминa, N-метилглюкамина, гидрамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтанолamina, трометаминa и цинка. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по настоящему изобретению включают без ограничения соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов. В некоторых вариантах предполагаемые соли по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 2,2-дихлоруксусной

кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, уксусной кислоты, адипиновой кислоты, 1-аскорбиновой кислоты, 1-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, (+)-камфорной кислоты, (+)-камфор-10-сульфонокислоты, каприновой кислоты (декановой кислоты), капроновой кислоты (гексановой кислоты), каприловой кислоты (октановой кислоты), угольной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламиновой кислоты, додецилсульфоновой кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, d-глюкогептоновой кислоты, d-глюконовой кислоты, d-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, соляной кислоты, изомасляной кислоты, молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, 1-яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, олеиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памовой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, 1-пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, 1-винной кислоты, тиоциановой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты и ундециленовой кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот также могут существовать в виде различных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и тому подобное. Также можно приготовить смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель кристаллизации, присущий растворителю получения или кристаллизации, или дополнительный к такому растворителю.

В композициях также могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивные агенты, покрытия, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) металлохелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

Определения

Если в данном документе не определено иное, научные и технические термины, применяемые в данной заявке, должны иметь значения, которые обычно понимаются средними специалистами в данной области техники. Как правило, номенклатура, используемая в связи с химическими способами, методиками культуры клеток и тканей, молекулярной биологии, клеточной и онкологической биологии, нейробиологии, нейрохимии, вирусологии, иммунологии, микробиологии, фармакологии, генетики и химии белков и нуклеиновых кислот, описанными в данном документе, хорошо известны и широко используются в данной области.

Способы и методики настоящего описания, как правило, выполняются, если не указано иное, в соответствии с обычными способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в данном описании. См., например “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); и Gilbert et al., “Developmental Biology, 6th ed.”, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Химические термины, используемые в данном документе, если здесь не указано иное, используются в соответствии с общепринятым применением в данной области техники, как показано в “The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms”, Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

Все вышеперечисленное и любые другие публикации, патенты и опубликованные патентные заявки, упомянутые в данной заявке, специально включены в настоящий документ посредством ссылки. В случае конфликта настоящее описание, включая его конкретные определения, будет иметь преимущественную силу.

Термин «средство» используется в данном документе для обозначения химического соединения (такого как органическое или неорганическое соединение, смесь химических соединений), биологической макромолекулы (такой как нуклеиновая кислота, антитело, включая их части, а также гуманизированные, химерные и человеческие антитела и моноклональные антитела, белок или его часть, например, пептид, липид, углеводов), или экстракт, полученный из биологических материалов, таких как клетки или ткани бактерий, растений, грибов или животных (особенно млекопитающих). Агенты включают в себя, например, агенты, структура которых известна, и агенты, структура которых неизвестна. Способность таких агентов ингибировать AR или способствовать деградации AR может сделать их пригодными в качестве «терапевтических агентов» в способах и композициях настоящего изобретения.

«Пациент», «субъект» или «индивидуум» используются взаимозаменяемо и относятся к человеку или животному, не являющемуся человеком. Эти термины включают млекопитающих, таких как люди, приматы, сельскохозяйственные животные (включая коров, свиней и т. д.), домашние животные (например, собак, кошек и т. д.) и

грызуны (например, мышей и крыс).

«Лечение» состояния или пациента означает принятие мер для получения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Полезные или желательные клинические результаты могут включать, но не ограничиваются ими, ослабление или улучшение одного или нескольких симптомов или состояний, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (то есть не ухудшающееся) состояние заболевания, предотвращение распространения заболевания, задержка или замедление развития заболевания, улучшение или временное смягчение болезненного состояния и ремиссия (частичная или полная), определяемая или не обнаруживаемая. «Лечение» также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если лечение не проводится.

Термин «предотвращение» является общепризнанным в данной области техники, и при использовании в отношении состояния, такого как местное рецидивирование (например, боль), заболевания, такого как рак, синдромного комплекса, такого как сердечная недостаточность, или любого другого медицинского состояния, хорошо понимается в данной области техники и включает введение композиции, которая уменьшает частоту или замедляет появление симптомов медицинского состояния у субъекта по сравнению с субъектом, который не получает композицию. Таким образом, профилактика рака включает, например, уменьшение количества обнаруживаемых раковых образований в популяции пациентов, получающих профилактическое лечение по сравнению с нелеченной контрольной популяцией, и/или задержку появления выявляемых раковых образований в леченной популяции по сравнению с нелеченными контрольными популяциями, например, статистически и/или клинически значимым количеством.

«Применение» или «введение» вещества, соединения или агента субъекту может быть осуществлено с использованием одного из множества способов, известных специалистам в данной области. Например, соединение или агент можно вводить внутривенно, артериально, внутривожно, внутримышечно, внутрибрюшинно, подкожно, через глаза, сублингвально, перорально (путем приема внутрь), интраназально (путем ингаляции), внутриспинально, интрацеребрально и трансдермально (путем абсорбции, например, через кожный проток). Соединение или агент также можно соответствующим образом вводить с помощью перезаряжаемых или биоразлагаемых полимерных устройств или других устройств, например, пластырей и насосов, или составов, которые обеспечивают пролонгированное, медленное или контролируемое высвобождение соединения или агента. Введение также может быть выполнено, например, один раз, много раз и/или в течение одного или нескольких продолжительных периодов.

Подходящие способы введения вещества, соединения или агента субъекту также будут зависеть, например, от возраста и/или физического состояния субъекта и химических и биологических свойств соединения или агента (например, растворимости, усвояемости, биодоступности, стабильности и токсичности). В определенных вариантах осуществления соединение или средство вводят перорально, например, субъекту

посредством приема внутрь. В определенных вариантах осуществления перорально вводимое соединение или средство находится в составе с пролонгированным или замедленным высвобождением или вводится с использованием устройства для такого медленного или пролонгированного высвобождения.

В контексте настоящего документа выражение «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических средств, так что второе средство вводят, в то время как ранее введенное терапевтическое средство все еще эффективно в организме (например, два средства являются одновременно эффективными в организме пациента, что может включать синергическое действие двух средств). Например, различные терапевтические соединения могут вводиться либо в одном и том же составе, либо в отдельных составах, одновременно или последовательно. Таким образом, индивидуум, который получает такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия различных терапевтических агентов.

«Терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» лекарственного средства или агента представляет собой количество лекарственного средства или агента, которое при введении субъекту будет иметь предполагаемый терапевтический эффект. Полный терапевтический эффект необязательно возникает при введении одной дозы и может происходить только после введения серии доз. Таким образом, терапевтически эффективное количество может быть введено за одно или несколько введений. Точное эффективное количество, необходимое для субъекта, будет зависеть, например, от размера, состояния здоровья и возраста субъекта, а также от характера и степени тяжести состояния, подвергаемого лечению, такого как рак или MDS. Специалист может легко определять эффективное количество для данной ситуации путем рутинных экспериментов.

В контексте данного документа «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное после этого событие или обстоятельство может произойти или не произойти, и что описание включает случаи, когда происходит событие или обстоятельство, а также случаи, в которых этого не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» относится к алкилу, который может быть замещенным, и к таковому, где алкил не замещен.

Понятно, что заместители и схемы замещения в соединениях по настоящему изобретению могут быть выбраны специалистом с обычной квалификацией в данной области техники для получения химически стабильных соединений, которые можно легко синтезировать методами, известными в данной области техники, а также указанными способами ниже, из легкодоступных исходных материалов. Если заместитель сам замещен более чем одной группой, понятно, что эти множественные группы могут находиться на одном и том же атоме углерода или на разных атомах углерода, при условии, что в результате получается стабильная структура.

В контексте данного документа термин «необязательно замещенный» относится к замене от одного до шести водородных радикалов в данной структуре радикалом

указанного заместителя, включая без ограничения гидроксил, гидроксиалкил, алкокси, галоген, алкил, нитро, силил, ацил, ацилокси, арил, циклоалкил, гетероциклил, амино, аминоалкил, циано, галогеналкил, галогеналкокси, $-\text{OSO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{алкил}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{алкил})_2$ или $-\text{CH}_2-\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{алкил})_2$. Предпочтительно «необязательно замещенный» относится к замене от одного до четырех водородных радикалов в данной структуре заместителями, упомянутыми выше. Более предпочтительно от одного до трех водородных радикалов заменяют заместителями, как указано выше. Следует понимать, что заместитель может быть дополнительно замещен.

Термин «алкил», как он используется в данном документе, относится к насыщенным алифатическим группам, включая, но не ограничиваясь ими, C_1 - C_{10} алкильные группы с неразветвленной цепью или C_1 - C_{10} алкильные группы с разветвленной цепью. Предпочтительно термин «алкильная» группа относится к C_1 - C_6 алкильным группам с неразветвленной цепью или C_1 - C_6 алкильным группам с разветвленной цепью. Наиболее предпочтительно термин «алкильная» группа относится к C_1 - C_4 алкильным группам с неразветвленной цепью или C_1 - C_4 алкильным группам с разветвленной цепью. Примеры «алкила» включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, нео-пентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил, 4-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил или 4-октил и т. п. «Алкильная» группа может быть необязательно замещенной.

Термин «ацил» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил $\text{C}(\text{O})-$, предпочтительно алкил $\text{C}(\text{O})-$.

Термин «ациламино» известен в данной области техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбил $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$.

Термин «ацилокси» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, предпочтительно алкил $\text{C}(\text{O})\text{O}-$.

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, имеющей присоединенный к ней кислород. Характерные алкокси группы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и т. п.

Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил- O -алкил.

Термин «алкил» относится к насыщенным алифатическим группам, включая алкильные группы с неразветвленной цепью, алкильные группы с разветвленной цепью, циклоалкильные (алициклические) группы, алкилзамещенные циклоалкильные группы и циклоалкилзамещенные алкильные группы. В предпочтительных вариантах осуществления алкил с неразветвленной или разветвленной цепью имеет 30 или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C_{1-30} для неразветвленных цепей, C_{3-30} для разветвленных цепей) и более предпочтительно 20 или менее.

Кроме того, термин «алкил», используемый в описании, примерах и формуле

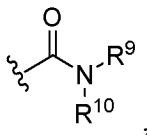
изобретения, предназначен для включения как незамещенных, так и замещенных алкильных групп, последняя из которых относится к алкильным фрагментам, имеющим заместители, замещающие водород в одном или более атомах углерода углеводородной цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т. п.

Термин «C_{x-y}» или «C_x-C_y», когда он используется в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, подразумевает включение групп, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. C₀ алкил представляет собой водород, где группа находится в концевом положении связи, если она внутренняя. C₁₋₆ алкильная группа, например, содержит от одного до шести атомов углерода в цепи.

Термин «алкиламино», используемый в настоящем документе, относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

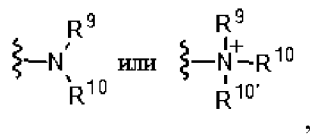
Термин «алкилтио» в контексте данного документа относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкилS-

Термин «амид» в контексте данного документа относится к группе



где R⁹ и R¹⁰ каждый независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или R⁹ и R¹⁰, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, составляют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины «амин» и «амино» известны в данной области техники и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, фрагменту, который может быть представлен



где R⁹, R¹⁰ и R^{10'} каждый независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или R⁹ и R¹⁰, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, составляют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

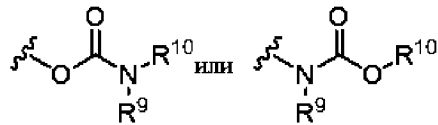
Термин «аминоалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Термин «аралкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термин «арил» в контексте данного документа включает замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин «арил» также включает

полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т. п.

Термин «карбамат» известен в данной области техники и относится к группе



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбильную группу.

Термин «карбоциклилалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин «карбоцикл» включает 5-7-членные моноциклические и 8-12-членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два, три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный карбоцикл» относится к бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец имеет два общих атома по соседству с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В иллюстративном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексенном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если позволяет валентность, включена в определение карбоциклического. Типовые «карбоциклы» включают циклопентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Типовые конденсированные карбоциклы включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. «Карбоциклы» могут быть замещены в любой одной или более позициях, способных нести атом водорода.

Термин «карбоциклилалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин «карбонат» является признанным в данной области техники и относится к группе $-\text{OCO}_2-$.

Термин «карбокси» в контексте данного документа относится к группе, представленной формулой $-\text{CO}_2\text{H}$.

Термин «циклоалкил» включает замещенные или незамещенные неароматические

однокольцевые структуры, предпочтительно 4-8-членные кольца, более предпочтительно 4-6-членные кольца. Термин «циклоалкил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, причем по меньшей мере одно из колец представляет собой циклоалкил и заместитель (например, R¹⁰⁰) прикреплен к циклоалкильному кольцу, например, другие циклоалкильные кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин, дензодиоксан, тетрагидрохинолин и т. п.

Термин «сложный эфир» в контексте данного документа относится к группе -C(O)OR⁹, где R⁹ представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин «простой эфир» в контексте данного документа относится к гидрокарбильной группе, связанной через атом кислорода с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, простой эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Простые эфиры могут быть симметричными или несимметричными. Примеры простых эфиров включают, но не ограничиваются ими, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают «алкоксиалкильные» группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины «галло» и «галоген» в контексте данного документа означают галоген и включают хлор, фтор, бром и йод.

Термины «гетаралкил» и «гетероаралкил» в контексте данного документа относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

Термины «гетероарил» и «гетарил» включают замещенные или незамещенные ароматические однокольцевые структуры, предпочтительно, 5-7-членные кольца, более предпочтительно, 5-6-членные кольца, причем кольцевые структуры содержат по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероарил» и «гетарил» также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклилами. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т. п.

Термин «гетероатом» в контексте данного документа означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Термин «гетероциклилалкил» в контексте данного документа относится к

алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Термины «гетероциклил», «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно от 3- до 10-членным кольцам, более предпочтительно от 3- до 7-членным кольцам, чьи кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероциклил» и «гетероциклический» включают также полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и т. п.

Термин «гидрокарбил» в контексте данного документа относится к группе, которая связана через атом углерода, который не имеет заместителя =O или =S, и, как правило, имеет по меньшей мере одну углерод-водородную связь и преимущественно углеродную основную цепь, но может необязательно содержать гетероатомы. Таким образом, группы, такие как метил, этоксиэтил, 2-пиридил и даже трифторметил, считаются гидрокарбильными для целей настоящей заявки, но такие заместители, как ацетил (который имеет заместитель =O на связующем углероде) и этокси (который связан через кислород, а не углерод) нет. Гидрокарбильные группы включают, но не ограничиваются ими, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероцикл, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин «гетероциклилалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

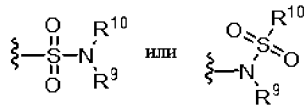
Термин «низший» при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, подразумевает включение групп, где в заместителе имеется десять или меньше атомов, предпочтительно шесть или меньше. «Низший алкил», например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или менее атомов углерода, предпочтительно шесть или менее. В некоторых вариантах осуществления заместители ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси по определению в данном документе представляют собой, соответственно, низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, независимо от того, присутствуют ли они отдельно или в комбинации с другими заместителями, такими как, опять же, гидроксипалкил и аралкил (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитываются при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

Термины «полициклил», «полицикл» и «полициклический» относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы), в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец, например, кольца представляют собой «конденсированные кольца».

Каждое из колец полицикла может быть замещенным или незамещенным. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 7.

Термин «сульфат» известен в данной области техники и относится к группе $-\text{OSO}_3\text{H}$ или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфонамид» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общими формулами



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил.

Термин «сульфоксид» является общепризнанным в данной области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})-$.

Термин «сульфонат» известен в данной области и относится к группе SO_3H или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфон» известен в данной области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})_2-$.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода основной цепи. Понятно, что «замещение» или «замещенный» включает в себя неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, устранение и т. д. Как используется в настоящем документе, термин «замещенный» предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть одним или более и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамил, сульфонамидо, сульфонил, гетероцикл, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники будет понятно, что фрагменты, замещенные в углеводородной цепи, сами могут быть замещенными, если это

необходимо.

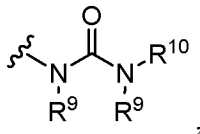
Термин «тиоалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

Используемый здесь термин «сложный тиоэфир» относится к группе $-C(O)SR^9$ или $-SC(O)R^9$

где R^9 представляет собой гидрокарбил.

Термин «сложный тиоэфир» в контексте данного документа эквивалентен простому эфиру, в котором кислород заменен серой.

Термин «мочевина» известен в данной области техники и может быть представлен общей формулой



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил.

Используемый в настоящем документе термин «модулировать» включает в себя ингибирование или подавление функции или активности (такой как пролиферация клеток), а также усиление функции или активности.

Фраза «фармацевтически приемлемый» признана в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления термин включает композиции, вспомогательные вещества, адьюванты, полимеры и другие материалы и/или лекарственные формы, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением пользы/риска.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» или «соль» используется в настоящем документе для обозначения соли присоединения кислоты или соли присоединения основания, которая подходит для лечения пациентов или совместима с ним.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» означает любую нетоксичную органическую или неорганическую соль любых основных соединений, представленных формулой I. Иллюстративные неорганические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают в себя соляную, бромистоводородную, серную и фосфорную кислоты, а также соли металлов, такие как моногидроортофосфат натрия и гидросульфат калия. Иллюстративные органические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают в себя моно-, ди- и трикарбоновые кислоты, такие как гликолевая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, глутаровая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, малеиновая, бензойная, фенилуксусная, коричная и салициловая кислоты, а также сульфоновые кислоты, такие как п-толуолсульфоновая и

метансульфоновая кислоты. Могут быть образованы моно- или дикислотные соли, и такие соли могут существовать в гидратированной, сольватированной или практически безводной форме. Как правило, кислотно-аддитивные соли соединений формулы I более растворимы в воде и различных гидрофильных органических растворителях и обычно демонстрируют более высокие температуры плавления по сравнению с их формами свободного основания. Выбор подходящей соли будет известен специалисту в данной области. Другие фармацевтически приемлемые соли, например, оксалаты, могут быть использованы, например, для выделения соединений формулы I для лабораторного применения или для последующего превращения в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

Термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения основания», как он используется в настоящем документе, означает любую нетоксичную соль присоединения органического или неорганического основания любых кислотных соединений, представленных формулой I, или любых их промежуточных соединений. Иллюстративные неорганические основания, которые образуют подходящие соли, включают в себя гидроксид лития, натрия, калия, кальция, магния или бария. Иллюстративные органические основания, которые образуют подходящие соли, включают в себя алифатические, алициклические или ароматические органические амины, такие как метиламин, триметиламин и пиколин или аммиак. Выбор подходящей соли будет известен специалисту в данной области техники.

Многие из соединений, полезных в способах и композициях данного описания, имеют по меньшей мере один стереогенный центр в своей структуре. Этот стереогенный центр может присутствовать в конфигурации R или S, указанные обозначения R и S используются в соответствии с правилами, описанными в Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30. В описании рассматриваются все стереоизомерные формы, такие как энантиомерные и диастереоизомерные формы соединений, солей, пролекарств или их смесей (включая все возможные смеси стереоизомеров). Смотрите, например, WO 01/062726.

Кроме того, некоторые соединения, которые содержат алкенильные группы, могут существовать в виде Z (*zusammen*, вместе) или E (*entgegen*, напротив) изомеров. В каждом случае описание включает как смесь, так и отдельные индивидуальные изомеры.

Некоторые из соединений могут также существовать в таутомерных формах. Такие формы, хотя они явно не указаны в формулах, описанных в настоящем документе, предназначены для включения в объем настоящего описания.

«Пролекарство» или «фармацевтически приемлемое пролекарство» относится к соединению, которое метаболизируется, например, гидролизуется или окисляется, в хозяине после введения с образованием соединения по настоящему изобретению (например, соединений формулы I). Типичные примеры пролекарств включают в себя соединения, которые имеют биологически лабильные или расщепляемые (защитные) группы на функциональном фрагменте активного соединения. Пролекарства включают в себя соединения, которые можно окислять, восстанавливать, аминировать,

дезаминировать, гидроксировать, дегидроксировать, гидролизовать, дегидролизировать, алкилировать, дезалкилировать, ацилировать, дезацилировать, фосфорилировать или дефосфорилировать для получения активного соединения. Примеры пролекарств, использующих сложный эфир или фосфорамидат в качестве биологически лабильных или расщепляемых (защитных) групп, раскрыты в патентах США №№ 6,875,751, 7,585,851 и 7,964,580, описания которых включены в настоящий документ посредством ссылки. Пролекарства по настоящему изобретению метаболизируются с образованием соединения формулы I. Настоящее описание включает в свой объем пролекарства соединений, описанных в настоящем документе. Обычные процедуры выбора и приготовления подходящих пролекарств описаны, например, в «Design of Prodrugs» Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель» при использовании в настоящем документе означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый фильтр, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, пригодный для приготовления лекарственного средства для медицинского или терапевтического применения.

Используемые здесь термины «Log растворимости», «LogS» или «logS» используются в данной области для количественного определения растворимости соединения в воде. Растворимость соединения в воде значительно влияет на его характеристики всасывания и распределения. Низкая растворимость часто сопровождается плохой абсорбцией. Значение LogS представляет собой логарифм с отделенной единицей (основание 10) растворимости, измеренной в моль/литр.

В контексте данного документа выражение «уровень экспрессии» относится к уровню и/или распространению экспрессии продукта экспрессии в образце. Например, уровень экспрессии белка может быть измерен посредством окрашивания образца ткани (например, множества клеток) и измерения распространения (т. е., возникновения) и/или уровня белка по одной или более клеток (предпочтительно множеству клеток) в ткани или по образцу ткани в целом.

Примеры

Теперь изобретение, в целом описываемое, будет более легко понято со ссылкой на следующие примеры, которые включены только в целях иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

Example 1: Иллюстративный способ определения экспрессии NF-κB p-p50 или NF-κB p-p65

Использовали фиксированные формалином, залитые парафином срезы миндалин и лимфом человека. Срезы тканей (5 мкм) депарафинизировали, а определение антигена проводили при 90-100°C в цитратном буфере в течение 10-40 мин. Срезы инкубировали в 1% растворе водородпероксидазы в течение 10 минут для подавления эндогенной тканевой пероксидазы. Затем срезы тканей инкубировали с первичным специфическим

для NF-κB p-p50 антителом в течение 1 часа при комнатной температуре. Применяемое первичное специфическое для NF-κB p-p50 антитело представляло собой NF-κB p-p50 (S337), sc-271908 от Santa Cruz Biotechnology.

Препараты окрашивали с использованием стандартного набора EnVision+ System-HRP (DAKO, Карпинтерия, Калифорния) в соответствии с протоколом производителя. Проводили иммуногистохимические реакции с диаминобензидином в качестве хромогенного пероксидазного субстрата, и препараты подвергали контрастному окрашиванию гематоксилином. Образцы отрицательного контроля включали замену первичного антитела неиммунным IgG1 (Dako).

Специфическое окрашивание молекулы-мишени с низким фоновым окрашиванием наблюдали в образцах миндалин и лимфомы человека при разведении 1:100 NF-κB p-p50 Ab (Фиг. 12С). В частности, ядерная и/или цитоплазматическая экспрессия NF-κB p-p50 была обнаружена во всех 6 случаях SD, обработанных 50 мг 1 раз в сутки (2 случая, регрессия опухоли), 50 мг дважды в сутки (1 случай), 200 мг дважды в сутки (1 случай, регрессия опухоли) и 400 мг дважды в сутки (2 случая). Экспрессия NF-κB p-p50 не была обнаружена в 7 из 8 случаев с PD, включающих пациентов, получавших лечение 50 мг 1 раз в сутки (1 случай), 100 мг 1 раз в сутки (1 случай), 100 мг дважды в сутки (3 случая), 200 мг дважды в сутки (1 случай) и 400 мг дважды в сутки (1 случай). Наблюдали статистически значимую корреляцию между экспрессией NF-κB p-p50 в биоптатах опухоли и SD у больных NHL, получавших соединение 1 ($p < 0,05$). Анализ экспрессии NF-κB p-p50 в парных образцах биопсии опухоли (3 случая), собранных до и после обработки соединением 1, выявил значительное снижение экспрессии NF-κB p-p50 в опухолях, полученных от пациентов с NHL, получавших лечение соединением 1. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что экспрессия NF-κB p-p50 в 3D органоидах лимфомы, обработанных клинически релевантной концентрацией соединения 1. Полученные результаты подтверждали дальнейшее развитие NF-κB p-p50 в качестве потенциального прогностического и фармакодинамического биомаркера ингибитора IRAK4.

Таким образом, экспрессия NF-κB p-p50 может служить биомаркером для прогнозирования SD в ответ на обработку соединением, модифицирующим IRAK4, у пациентов с NHL. Стратегия отбора NF-κB p-p50 может быть использована в будущих клинических испытаниях для выявления пациентов с NHL, которые с наибольшей вероятностью ответят на обработку соединением, модифицирующим IRAK4, в сочетании с химиотерапией или таргетными терапевтическими средствами.

Example 2: Эксплуатационные характеристики соединения 1 при WM

Пациент представляет собой в остальном здорового мужчину в возрасте 49 лет с жалобами на сильную усталость. Рутинные анализы отличались повышенной скоростью оседания эритроцитов и анемией; поэтому его направили в гематологию/онкологию. Дальнейшее обследование выявило IgM ламбда-M-белок при электрофорезе белков сыворотки и гиперклеточный костный мозг с трехлинейным кроветворением и атипичным

лимфоплазмочитарным инфильтратом, соответствующим WM. Компьютерная томография не выявила лимфаденопатии или гепатоспленомегалии.

В связи с симптоматической цитопенией и глубокой усталостью было рекомендовано лечение. Пациент получал индукционный ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно еженедельно в течение 8 недель, затем поддерживающий ритуксимаб каждые 3 месяца в течение 8 доз в период с 2005 по 2007 год, достигнув очень хорошей частичной ремиссии. Он хорошо себя чувствовал в течение примерно 4 лет, когда заболевание прогрессировало, и у него развилась рецидивирующая симптоматическая анемия, а также новая сенсорная периферическая нейропатия 1 класса с вовлечением рук и ног. В период с июня по сентябрь 2011 года он проходил курс лечения ритуксимабом, в результате которого была достигнута стабилизация заболевания с повышением уровня IgM с 1476 до 2042 мг/дл за это время и без улучшения симптомов. Повторная биопсия костного мозга 11/2011 показывала 90% клеточного мозга с WM, составляющим 20% насыщенности клетками, IgM лямбда-плазматическими клетками, на которые приходится 5-10% насыщенности клетками, нормальную цитогенетику, отсутствие увеличения окрашивания ретикулином и следы окрашиваемого железа. На КТ в то время не было обнаружено лимфаденопатии или органомегалии. К декабрю 2012 г. его сывороточный IgM увеличился до 3380 мг/дл, IgM лямбда-М-белка составил 2,37 г/дл. Он был направлен в центр третичной медицинской помощи для дальнейшего лечения, где была рекомендована индукционная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток. В начале 2013 г. получил 2 курса ритуксимаба, циклофосфида, бортезомиба и дексаметазона (R-CyBoRd) с достижением частичной ремиссии (PR) со снижением IgM до 1285 мг/дл и М-белка до 0,88 г/дл. Затем пациент получил ритуксимаб, ифосфамид, этопозид, химиомобилизацию и сбор стволовых клеток в июне 2013 г., после чего его IgM и антиген стрептококка М остались неизменными. Перед трансплантацией была проведена дальнейшая циторедукция с 2 циклами бендамустина и ритуксимаба (BR), что углубило частичный ответ пациента (IgM 454 мг/дл, М-белок 0,30 г/дл). Затем он перенес аутологичную трансплантацию стволовых клеток с кондиционированием BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) в октябре 2013 г. без осложнений и достиг очень хорошего частичного ответа (VGPR) с максимальным снижением уровня нейтрофилов, обусловленным проведением химиотерапии, IgM после трансплантации 135 мг/дл и М-белком, обнаруживаемым при иммунофиксации только в 1/2014 г.

Пациент оставался бессимптомным более 4 лет с медленным повышением антигена стрептококка М и IgM в течение этого времени. К середине 2017 г. он начал испытывать повышенную утомляемость. Оценка костного мозга в ноябре 2017 г. выявила нормоцеллюлярный костный мозг с 30% поражением WM и нормальной цитогенетикой. Секвенирование следующего поколения выявило мутацию RICTOR N1065S, а также мутацию MYD88 L265P и мутацию TET2 в субклональной популяции. Какие-либо доказательства геномного изменения CXCR4 отсутствовали. К концу 2018 года его

усталость начала мешать ему выполнять обычную деятельность, поэтому ему снова было рекомендовано лечение. Обсуждалось несколько вариантов, включая клинические испытания и стандартную терапию ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТКi). Учитывая его историю болезни, текущие симптомы, известный мутационный ландшафт и личные предпочтения, он был включен в фазу 1 исследования с повышением дозы нового перорального ингибитора IRAK4, соединение 1, у пациентов с рецидивирующими или рефрактерными В-клеточными злокачественными новообразованиями (NCT03328078).

Исходное испытание в декабре 2018 г. включало биопсию костного мозга, показывающую 5-10% поражения WM, антиген стрептококка М 1,66 г/дл, IgM 2801 мг/дл и компьютерную томографию без патологической лимфаденопатии или гепатоспленомегалии. Количественные иммуноглобулины и электрофорез белков сыворотки получали каждый цикл для определения ответа на лечение (Фиг. 1).

Пациент начал лечение с первого уровня дозы 50 мг. Он хорошо переносил терапию, без побочных эффектов. В течение первых шести 21-дневных циклов его М-белок медленно, но неуклонно снижался до 1,55 г/дл, а IgM сначала повышался с 2801 до 2866 мг/дл в течение первых 2 циклов, а затем снижался до 2639 к 6-му дню 1 цикла (Фиг. 1). Используя стандартную схему 3+3, последующий уровень дозы, 100 мг перорально дважды в сутки, устанавливали в соответствии с протоколом. Принимая во внимание признаки ответа без выраженной токсичности, пациент был кандидатом на повышение дозы до 100 мг перорально дважды в сутки, начиная с цикла 7, день 1, в апреле 2019 г. У него сохранялось стабильное заболевание (SD) со снижением уровня IgM и М-белка в течение 7 и 8 циклов без признаков токсичности, и, следовательно, он стал кандидатом на повышение до следующего разрешенного уровня дозы 200 мг перорально дважды в сутки, начиная с цикла 9, день 1 в мае 2019 г. До увеличения дозы на 200 мг дважды в сутки его исходный уровень IgM составлял 2245 мг/дл, а М-белка - 1,37 г/дл. Его исходный симптом усталости немного улучшился, но сохранялся. Он продолжал наблюдать дозозависимое снижение маркеров опухоли при дозе 200 мг перорально дважды в сутки, и к лету 2019 года его усталость полностью исчезла. Он сообщил о значительном улучшении качества своей жизни с исчезновением усталости и вернулся к строгой программе ежедневных упражнений, которую он не мог выполнять в течение последних 2 лет вследствие симптомов, связанных с WM. В августе 2019 года у него было отмечено бессимптомное повышение уровня креатинфосфокиназы (СРК) 2 степени, обширное обследование и физический осмотр не дали результатов. Он снизил интенсивность своей программы физических упражнений, и бессимптомное повышение СРК полностью разрешилось без необходимости отсрочки или снижения дозы соединения 1. Во время циклов с 15 по 20, при приеме дозы 200 мг перорально дважды в сутки, уровень IgM у пациента стабилизировался на уровне около 1500 мг/дл, а уровень М-белка - около 0,9 г/дл. Основываясь на новых данных о безопасности при более высоких уровнях доз, дозировка для пациента была повышена до 300 г перорально дважды в сутки, начиная с 20-го цикла в январе 2020 г. Он снова испытал кажущееся дозозависимое ускорение ответа без

выраженной токсичности и достиг PR в день 1 С22 (М-белок 0,68 г/дл, IgM 1241 мг/дл). Он продолжал получать соединение 1 300 мг перорально дважды в сутки.

Терапия WM включает нацеливание на пути, связанные с известными мутациями MYD88 и CXCR-4. Предыдущие исследования показали роль IRAK4 в сигнальном каскаде, участвующем в стимулирующих эффектах провоспалительных цитокинов посредством образования комплекса с MYD88. Таким образом, IRAK4 является важным компонентом в регуляции иммунных ответов, и дисфункция любой части комплекса может привести к иммунодефициту или иммунной дисрегуляции. При добавлении ингибитора IRAK4 между IRAK4 и MYD88 образуется сильная ассоциация, а с IRAK-1 образуется слабая ассоциация, что снижает убиквитинирование IRAK1, что в конечном итоге приводит к снижению индуцированной IL-1 передачи сигналов и продукции цитокинов.

Посредством ингибирования IRAK4 соединение 1 предотвращает активацию NF- κ B, что приводит к снижению продукции воспалительных цитокинов и потенциальному противоопухолевому, иммуномодулирующему и противовоспалительному действию. Доклинические исследования также предполагают, что соединение 1 влияет на передачу сигналов TLR/IL1R, что может предотвращать воспалительный процесс при аутоиммунных состояниях.

Данный пациент хорошо переносил непрерывное пероральное лечение соединением 1 в течение почти 18 месяцев. Его опухолевая нагрузка уменьшалась дозозависимым образом, достигая состояния частичного ответа (PR) в соответствии с 6^{-м} Международным семинаром по критериям ответа при WM (Фиг. 1). Качество жизни пациента улучшилось по сравнению с исходным уровнем с исчезновением усталости, даже позволяя ему выполнять энергичные физические упражнения, которыми он наслаждался до начала заболевания. Тем не менее, это приводило к периодическому бессимптомному повышению уровня СК 2 степени, которое разрешалось при умеренной физической нагрузке без необходимости удержания или снижения воздействия соединения 1.

Example 3: Эксплуатационные характеристики соединения 1 при DLBCL, FL, HGBL, WM, LPL, MZL и MCL

Дизайн исследования и способы

Испытание соединения 1 фазы I представляет собой испытание с повышением дозы по схеме 3+3. Семь групп дозировок включали 50 и 100 мг 1 раз в сутки, а также 50, 100, 200, 300 или 400 мг дважды в сутки ежедневной непрерывной пероральной монотерапии в 21-дневных циклах. Задачи включали безопасность и переносимость (первичные), рк/рd и раннюю эффективность (вторичные) и корреляции биомаркеров (исследовательские). В исследование включен 31 пациент с резистентной или рефрактерной прогрессирующей NHL. Подробная информация о популяции пациентов представлена в таблице 1 ниже.

Таблица 1- Резюме побочных эффектов

Характеристики и предрасположенность к заболеванию	Всего (N=31)
--	--------------

Мужчины, n (%)	26 (80)
Женщины, n (%)	5 (16)
Возраст, среднее количество лет (диапазон)	69 (40-75)
Гистология, n (%)	
Диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL)	14 (45)
Трансформированная фолликулярная лимфома (t-FL/DLBCL) *	6 (19)
Макроглобулинемия Вальденстрема (WM)	4 (13)
Другая лимфома**	4 (13)
Предшествующие терапевтические средства	
Количество предыдущих режимов [сред. (диапазон)]	4 (1-8)
Ингибитор ибрутиниба, n (%)	6 (19)
CAR-T, n (%)	5 (16)
ASCT	7(23)

*Композитное заболевание высокой степени тяжести с низкой степенью тяжести согласно локальному патологоанатомическому заключению

**Включает лимфоплазмацитарную (n=2), мантийно-клеточную (n=2), маргинальную зону (n=2), MYC-BCL₆ высокого класса (n=1)

Результаты

Соединение 1 хорошо переносилось. Восемь пациентов были подвергнуты воздействию при самом высоком уровне дозы в 400 мг дважды в сутки: у 2 из 5 пациентов с DLT-оценкой был рабдомиолиз 3 степени (DLT), без осложнений и обратимый после прерывания лечения и лечения гидратацией/анальгетиками - оба впоследствии продолжили лечение более низкими дозами 200 или 300 мг дважды в сутки, соответственно. Шесть пациентов хорошо переносили дозу 300 мг дважды в сутки без DLT. Большинство негематологических TEAE имели степени 1 или 2 и поддавались лечению, включая диарею, рвоту, утомляемость, одышку и миалгию. Легкая/умеренная, нейтропения, анемия, тромбоцитопения; только 4 комбинированных эпизода 3 степени тяжести у 18 пациентов при дозах от 200 до 400 мг дважды в сутки без осложнений (таблица 2). Смерти вследствие токсичности отсутствовали. Фармакокинетика показала благоприятные характеристики с дозопропорциональным увеличением воздействия. Аналогичные фармакодинамические изменения были показаны при снижении уровня цитокинов. Продолжительность лечения варьировала от менее 1 до 18+ месяцев с устойчивым контролем заболеваемости. У восьми из 28 оцениваемых пациентов общее уменьшение опухолевого бремени составляло не менее 20% от исходного уровня - больше при более высоких дозах (таблица 4). Пациент WM с устойчивым PR прошел индивидуальное повышение дозы и имел зависимость доза/ответ и очень хорошую

переносимость лечения (Фиг. 3). Будут представлены последующие фармакодинамические маркеры IRAK4 и молекулярные характеристики, включая клеточное происхождение опухоли.

Таблица 2 - Резюме побочных эффектов

Побочные реакции	200 мг дважды в сутки (n=5)		300 мг дважды в сутки (n=6) (%)		400 мг дважды в сутки (n=8) (%)	
	Все степени тяжести (%)	Степень 3 или 4 (%)	Все степени тяжести (%)	Степень 3 или 4 (%)	Все степени тяжести (%)	Степень 3 или 4 (%)
Диарея	20	0	40	0	25	0
Тошнота	20	0	17	0	50	0
Рвота	20	0	20	20	25	0
Запор	20	0	0	0	20	0
Инфекция верхних дыхательных путей	40	20	0	0	12,5	0
Кашель	40	0	0	0	0	0
Миалгия	40	0	0	0	37,5	0
Усталость	40	0	0	0	50	0
Отек	25	0	0	0	0	0
Головная боль	20	0	0	0	12,5	0
Головокружение	0	0	0	0	25	0
Бессонница	20	0	0	0	12,5	0
Одышка	20	0	0	0	12,5	12,5
Периферическая сенсорная невропатия	0	0	0	0	25	0
Боль в спине	20	0	0	0	12,5	0
Мышечная слабость	20	20	0	0	12,5	0
Рабдомиолиз	0	0	0	0	25	25
Обезвоживание	20	0	0	0	12,5	0

Таблица 3 - Резюме побочных гематологических эффектов

	Соединение 1 200 мг дважды в сутки N=5		Соединение 1 300 мг дважды в сутки N=6		Соединение 1 400 мг дважды в сутки N=8	
	Все степени тяжести n (%) [E]	Степень 3 или выше n (%) [E]	Все степени тяжести n (%) [E]	Степень 3 или выше n (%) [E]	Все степени тяжести n (%) [E]	Степень 3 или выше n (%) [E]
Нейтропения	2 (40,0) [3]	2 (40,0) [2]	1 (16,7) [5]	1 (16,7) [1]	2 (25,0) [3]	0
Анемия	1 (20,0) [1]	0	2 (33,3) [3]	0	1 (12,5) [1]	1 (12,5) [1]
Тромбоцитопения	0	0	0	0	1 (12,5) [2]	1 (12,5) [2]

Таблица 4 - Резюме ответов

NHL	Начальный уровень дозы	Конечный уровень дозы	Уменьшение опухоли
Подтип			
DLBCL	50 мг 1 раз в сутки	50 мг 1 раз в сутки	24%
(трансформированная MZL)			
FL	50 мг 1 раз в сутки	50 мг 1 раз в сутки	35%
FL	100 мг 1 раз в сутки	50 мг 1 раз в сутки	49%
WM	50 мг дважды в сутки	300 мг дважды в сутки *	66% (PR)
DLBCL	50 мг дважды в сутки	50 мг дважды в сутки	11%
LPL	200 мг дважды в сутки	300 мг дважды в сутки *	20%
DLBCL-GCB	200 мг дважды в сутки	300 мг дважды в сутки	35%
DLBCL-ABC	400 мг дважды в сутки	400 мг дважды в сутки	42%
MZL	400 мг дважды в сутки	400 мг дважды в сутки	5%

	сутки	сутки	
MALT/MZL	400 мг дважды в сутки	300 мг дважды в сутки *	25%

Таким образом, соединение 1 продемонстрировало хорошую безопасность и переносимость, необходимые фармакокинетические свойства и предварительную клиническую активность.

Example 4: Эксплуатационные характеристики соединения 1 при AML и MDS
Дизайн исследования и способы

Это одногрупповое исследование фазы 1 повышения дозы монотерапии перорально вводимым соединением 1 у взрослых пациентов с AML или MDS с высоким риском (NCT04278768). Данное исследование будет проводиться в 2 этапа: начальная фаза повышения дозы и фаза расширения дозы. Начальный уровень дозы составлял 200 мг дважды в сутки, что было определено как безопасное, позволяющее достичь соответствующих уровней воздействия лекарственного средства, а также демонстрирующее признаки биологической активности и клинической эффективности в исследовании NHL. Три пациента с AML или MDS будут включены в назначенную дозу. Если ни у одного из первых 3 пациентов не возникло DLT во время первого цикла, пациенты могут быть включены в следующий более высокий уровень дозы 300 мг дважды в сутки до тех пор, пока не будет установлен безопасный и эффективный RP2D.

Ожидается, что в данном исследовании примут участие около 18 пациентов для установления начального RP2D. Популяция безопасности будет включать всех пациентов в исследовании, которые получили любую дозу соединения 1, а популяция эффективности будет включать пациентов, у которых есть действительная оценка эффективности исходного уровня и после исходного уровня и которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата. Каждый цикл лечения соединением 1 будет иметь продолжительность 28 суток и повторяться при отсутствии токсичности или прогрессировании заболевания.

Основными критериями включения и исключения из исследования являются следующие: Рецидивирующий или рефрактерный AML (первичный или вторичный, в том числе связанный с лечением) после по меньшей мере одного стандартного лечения (включая химиотерапию, реиндукционную терапию или трансплантацию стволовых клеток) на основании оценки исследователя или рецидивирующий/рефрактерный MDS с высоким/очень высоким риском (критерии IPSS-R), после не менее 6 циклов гипометилирующих средств [HMA] или признаки раннего прогрессирования. Пациенты с диагнозом острый промиелоцитарный лейкоз (APL, M3), бластная фаза CML, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (Allo-HSCT) в течение 60 суток после первой дозы соединения 1 или клинически значимая реакция «трансплантат против хозяина» (GVHD), требующая продолжения повышения дозы иммуносупрессивных препаратов до начала приема соединения 1 исключено.

Основная цель заключается в определении максимально переносимой дозы (MTD) и рекомендуемой дозы фазы 2 (RP2D) для соединения 1 у пациентов с AML и MDS высокого риска на основе результатов безопасности и переносимости, DLT и PK/PD.

Результаты

Все первоначальные пациенты завершили цикл 1 с редукцией бластов костного мозга, включая несколько полных ответов костного мозга.

Группа 1 (200 мг дважды в сутки; продолжительность цикла 4 недели)

3 пациента с MDS с высоким риском; все с продолжающимся лечением (в настоящее время 2-4 цикла). DLT 1-го цикла отсутствовал.

1 снижение дозы C2 для головокружения 3 степени

Группа 2 (300 мг дважды в сутки)

4 пациента (3 AML, 1 MDS с высоким риском), все с продолжающимся лечением (в настоящее время 1-2 цикла). DLT у первых 3 пациентов отсутствовал).

Группа 3 открытая (400 мг дважды в сутки)

Открыта для включения.

Example 5: Эксплуатационные характеристики соединения 1 при рецидивирующих или рефрактерных гематологических злокачественных новообразованиях

Дизайн исследования и способы

Данное исследование заключается в пероральном введении соединения 1 в комбинации с ибрутинибом у взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным гематологическим злокачественным новообразованием. (NCT03328078). Он состоит из 2 частей: фаза повышения начальной дозы (часть A2) и часть расширения для 4 когорт. В схеме повышения дозы 3×3 начальная пероральная доза соединения 1 будет составлять 200 мг дважды в сутки при ежедневном введении. Одновременно пациенты ежедневно получают ибрутиниб в дозе, указанной для соответствующего подтипа NHL (560 мг или 420 мг). При хорошей переносимости доза соединения 1 будет увеличена до 300 мг дважды в сутки. Задачи включают безопасность/переносимость, фармакокинетику, предварительную оценку эффективности и исследовательские корреляции биомаркеров. После того, как будет определена рекомендуемая доза фазы 2 (RP2D) для комбинированной дозы, в фазе расширения (часть B) будет оцениваться эффективность (частота CR/ORR/продолжительность), безопасность/переносимость, популяционная фармакокинетика и корреляции биомаркеров комбинации соединения 1 и ибрутиниба. Часть B будет состоять из четырех групп, в том числе: 1 - MZL, 2 - DLBCL, 3 - CNSL и 4 - NHL с адаптивным сопротивлением ибрутинибу (пакетное исследование).

Группы 1-3 не должны ранее получать ингибитор ВТК. Последняя популяция получала монотерапию ибрутинибом и отвечала на нее (отсутствие первичной резистентности). Сразу после развития у них адаптивной вторичной резистентности и демонстрации прогрессирования опухоли, будет назначена комбинация ибрутиниба и соединения 1. (Краткий перерыв в терапии ибрутинибом менее 3 недель допустим.) В

данную группу войдут пациенты с показаниями, с одобренным ибрутинибом или рекомендованными NCCN: MCL, MZL, CLL/SLL, WM/LPL, PCNSL (в списке NCCN).

Основная цель: Предварительная идентификация эффективности свидетельствует об улучшении объективных ответов в группах 1-3 по сравнению с историческими данными и демонстрация снижения резистентности в группе 4 посредством демонстрации объективных ответов после предшествующего прогрессирования.

Предполагаемый размер выборки примерно до 18 пациентов в части A2 основан на стандартном дизайне исследования 3+3 для повышения дозы. Точное количество пациентов будет определяться количеством групп, необходимых для установления максимально переносимой дозы (MTD) и рекомендуемой дозы фазы 2 (RP2D) для соединения 1 при введении в комбинации с ибрутинибом. Для расширения дозы части B до 46 пациентов будут включены в каждую из 4 групп NHL. Популяция безопасности будет включать всех пациентов в исследовании, которые получили любую дозу соединения 1 в комбинации с ибрутинибом, а популяция эффективности будет включать пациентов, которые прошли действительную исходную и постисходную оценку и получили по меньшей мере одну дозу исследуемой комбинации препаратов. Наблюдения за безопасностью и измерения включают воздействие лекарственных средств, нежелательные явления, лабораторные испытания безопасности, показатели жизнедеятельности, физические осмотры, ЭКГ и состояние работоспособности по шкале ECOG. Каждый цикл лечения соединением 1 будет иметь продолжительность 21 день и повторяться при отсутствии токсичности или прогрессирования опухоли, а доза ибрутиниба будет соответствовать этикетке.

Основные критерии включения и исключения из исследования для Части A2 повышения дозы комбинированной терапии являются следующими: Диагноз гистопатологически подтвержденной В-клеточной NHL согласно классификации ВОЗ 2016 года. Подходящие подтипы NHL включают фолликулярную лимфому, MZL, мантийноклеточную лимфому, DLBCL (включая экстранодальные лимфомы ноги, яичка или типа NOS), CLL/SLL, первичную или вторичную лимфому ЦНС и макроглобулинемию Вальденстрема/LPL. Пациенты с мантийноклеточной лимфомой, MZL, WM/LPL или CLL/SLL должны соответствовать клиническим критериям, требующим лечения. Пациенты с наличием острой или хронической токсичности в результате предшествующей противоопухолевой терапии, за исключением алопеции, которая не разрешилась до степени не более 1, как определено NCI CTCAE v 4.03 в течение 7 суток до начала исследования будут исключены.

В исследуемом лечении конечные точки предназначены для определения безопасности и переносимости, DLT, MTD и RP2D перорального соединения 1 в комбинации с ибрутинибом, а вторичные конечные точки - для оценки частоты объективного ответа (ORR), продолжительности частоты ответа (DOR), DCR, PFS и OS после лечения соединением 1 в комбинации с ибрутинибом.

Example 6: Эксплуатационные характеристики соединения 1 при

аутоиммунных расстройств

Субъекту, страдающему аутоиммунным заболеванием (например, болезнь «трансплантат против хозяина»), вводили соединение 1 в исследовании с повышением дозы, начиная с 50 мг. Эффективность соединения 1 будет определяться посредством способа, известного специалисту в данной области.

Example 7: Иллюстративная обработка клеток OCL-LY10 и TF-1 соединением 1

Клетки OCL-LY10 и TF-1 обрабатывали различными концентрациями соединения 1 3 мкМ и 10 мкМ. Через 48 ч. после обработки получали клеточные лизаты. Концентрацию белка в образце определяли количественно, и в каждую лунку SDS-полиакриламидного геля загружали равное количество 20 мкг экстракта цельного белка. Экстракты клеток разделяли с использованием 10% SDS-PAGE, переносили на нитроцеллюлозную мембрану и исследовали, как указано. Для иммуноблот-анализа использовали следующие антитела: NF-κB p-p50 S337 (Santa Cruz Biotechnology) и бета-актин (Cell Signaling Technology). Экспрессия NF-κB p-p50 S337 была отрицательно регулирована в обработанных соединением 1 клеточных линиях OCL-Ly10 и TF-1.

Включение посредством ссылки

Все публикации и патенты, упоминаемые в данном документе, в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патент были явно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. В случае противоречия настоящая заявка, включая любые определения в данном документе, будет иметь преимущество.

Эквиваленты

Хотя обсуждались конкретные варианты реализации данного изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие варианты настоящего изобретения станут очевидны специалистам в данной области после ознакомления с данным описанием и приведенной ниже формулой изобретения. Полный объем настоящего изобретения должен определяться ссылкой на формулу изобретения вместе с полным объемом их эквивалентов и описанием вместе с такими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий следующее:

получение биологического образца от субъекта;

измерение уровня экспрессии фосфорилированного NF-κB в биологическом образце;

сравнение уровня экспрессии фосфорилированного NF-κB с эталонным уровнем экспрессии фосфорилированного NF-κB; и

введение субъекту модифицирующего IRAK4 соединения, выбранного из ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4, если экспрессия фосфорилированного NF-κB повышена в образце по сравнению с эталонным уровнем экспрессии фосфорилированного NF-κB.

2. Способ лечения опосредованного IRAK4 заболевания или расстройства у субъекта, включающий следующее:

получение биологического образца от субъекта;

измерение уровня экспрессии фосфорилированного NF-κB в биологическом образце;

сравнение уровня экспрессии фосфорилированного NF-κB с эталонным уровнем экспрессии фосфорилированного NF-κB; и

введение субъекту модифицирующего IRAK4 соединения, выбранного из ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4, если экспрессия фосфорилированного NF-κB повышена по сравнению с эталонным уровнем экспрессии фосфорилированного NF-κB.

3. Способ по п. 1 или 2, в котором эталонный уровень представляет собой значение, полученное от субъекта или множества субъектов, которые не страдают заболеванием или расстройством.

4. Способ по п. 3, в котором значение получено из того же биологического источника (например, ткани, крови или другой биологической жидкости), что и биологический образец.

5. Способ по п. 3 или 4, в котором значение получено из ткани или крови.

6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором фосфорилированный NF-κB представляет собой NF-κB p-p50.

7. Способ по п. 6, причем способ включает введение субъекту ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4, если уровень экспрессии NF-κB p-p50 в образце повышен.

8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором экспрессия NF-κB p-p50 представляет собой ядерную экспрессию.

9. Способ по любому из пп. 1-7, в котором экспрессия NF-κB p-p50 представляет собой цитоплазматическую экспрессию.

10. Способ по любому из пп. 1-7, в котором экспрессия NF-κB p-p50 представляет собой комбинацию ядерной экспрессии и цитоплазматической экспрессии.

11. Способ по любому из пп. 1-5, в котором фосфорилированный NF-κB

представляет собой NF-κB p-p65.

12. Способ по п. 11, причем способ включает введение субъекту ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4, если уровень экспрессии NF-κB p-p65 в образце повышен.

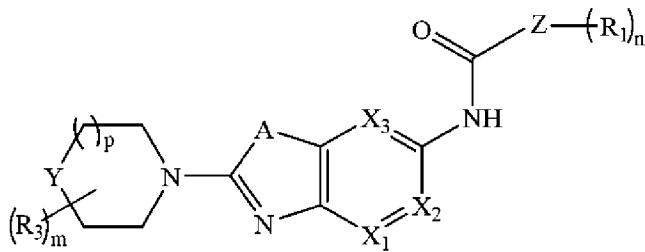
13. Способ по п. 11 или 12, в котором экспрессия NF-κB p-p65 представляет собой ядерную экспрессию.

14. Способ по п. 11 или 12, в котором экспрессия NF-κB p-p65 представляет собой цитоплазматическую экспрессию.

15. Способ по любому из пп. 1-5, в котором экспрессия NF-κB p-p65 представляет собой комбинацию ядерной экспрессии и цитоплазматической экспрессии.

16. Способ по любому из пп. 1-15, в котором модифицирующее IRAK4 соединение представляет собой ингибитор IRAK4.

17. Способ по любому из пп. 1-16, в котором ингибитор IRAK4 представлен формулой I:



(I)

или его фармацевтически приемлемой солью;

где

X₁ и X₃ независимо представляют собой CH или N; X₂ представляет собой CR₂ или N; при условии, что один и не более одного из X₁, X₂ или X₃ представляет собой N;

A представляет собой O или S;

Y представляет собой -CH₂- или O;

Z представляет собой арил или гетероцикл;

R₁ в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл; причем заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксипалкил или -NR_aR_b;

R₂ представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или -NR_aR_b; причем заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксил;

R₃ в каждом случае представляет собой алкил или гидроксил;

R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил, ацил или гетероцикл;

«m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2; и

«p» равняется 0 или 1.

18. Способ по п. 17, в котором

A представляет собой O или S;

Y представляет собой -CH₂- или O;

Z представляет собой арил или гетероцикллил;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикллил, причем заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикллил;

R_2 представляет собой водород, циклоалкил, гетероцикллил или $-NR_aR_b$;

«m» равняется 0; и

«n» равняется 1.

19. Способ по п. 17, в котором

A представляет собой O или S;

Y представляет собой $-CH_2-$ или O;

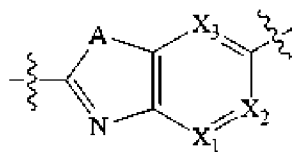
Z представляет собой арил или гетероцикллил;

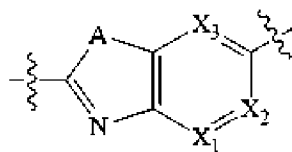
R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикллил; причем заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикллил;

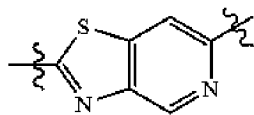
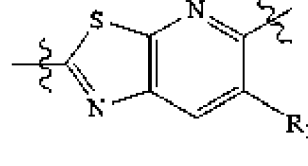
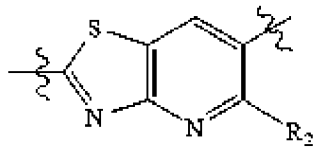
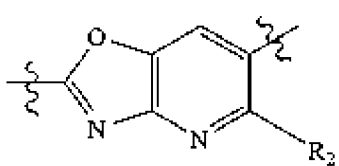
R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикллил или $-NR_aR_b$, причем заместитель выбран из amino, галогена или гидроксила;

«m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2; и

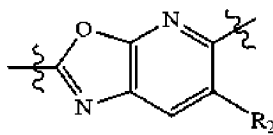
«p» равняется 0 или 1.



20. Способ по любому из пп. 17-19, в котором  представляет собой



или

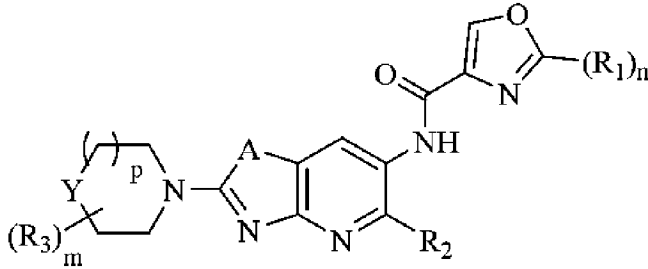


21. Способ по любому из пп. 17-20, в котором Z представляет собой арил или 5- или 6-членный гетероцикллил.

22. Способ по любому из пп. 17-21, в котором Z представляет собой необязательно замещенный гетероцикллил, выбранный из следующих: фенил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1H-тетразолил, оксадиазолил, триазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил,

пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, диоксидотиоморфолинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, дигидропиранил и азабицикло[3.2.1]октанил; каждый из которых необязательно замещен алкилом, алкокси, галогеном, гидроксилом, гидроксиалкилом или $-NR_aR_b$; и R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или ацил.

23. Способ по п. 17, в котором ингибитор IRAK4 представлен формулой (IA):



(IA)

или его фармацевтически приемлемой солью.

24. Способ по п. 23, в котором

A представляет собой O или S;

Y представляет собой $-CH_2-$ или O;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл, причем заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикл;

R_2 представляет собой водород, циклоалкил, гетероцикл или $-NR_aR_b$;

«m» равняется 0; и

«n» равняется 1.

25. Способ по п. 23, в котором

A представляет собой O или S;

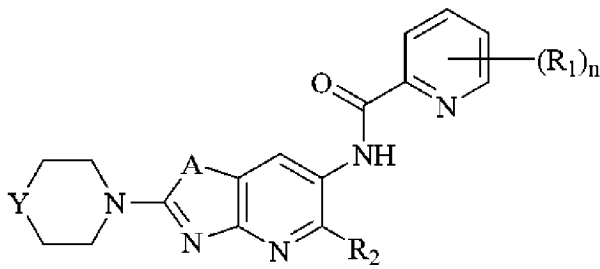
Y представляет собой $-CH_2-$ или O;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл; причем заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикл;

R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл или $-NR_aR_b$, причем заместитель выбран из amino, галогена или гидроксила; и

«m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2;

26. Способ по п. 17, в котором ингибитор IRAK4 представлен формулой (IB):



(IB)

или его фармацевтически приемлемой солью.

27. Способ по п. 26, в котором

A представляет собой O или S;

Y представляет собой $-CH_2-$ или O;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил, причем заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил;

R_2 представляет собой водород, циклоалкил, гетероциклил или $-NR_aR_b$; и «n» равняется 1.

28. Способ по п. 26, в котором

A представляет собой O или S;

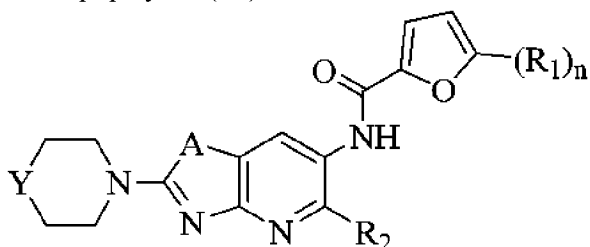
Y представляет собой $-CH_2-$ или O;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил; причем заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил;

R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил или $-NR_aR_b$, причем заместитель выбран из амино, галогена или гидроксила; и

«m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2;

29. Способ по п. 17, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IC)



(IC)

или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Способ по любому из пп. 17-29, в котором R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; причем заместитель представляет собой алкил, алкокси,

аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксипалкил или $-NR_aR_b$; и R_a и R_b независимо представляют собой водород или ацил.

31. Способ по любому из пп. 17-29, в котором R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; причем заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или $-NR_aR_b$; и R_a и R_b независимо представляют собой водород или ацил.

32. Способ по любому из пп. 17-29, в котором R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; и заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил.

33. Способ по любому из пп. 17-29, в котором R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; и заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил.

34. Способ по любому из пп. 17-33, в котором R_1 представляет собой пиридил, пиазолил, пирролидинил или пиперидинил.

35. Способ по любому из пп. 17-29, в котором R_1 представляет собой необязательно замещенный пиазолил, причем заместитель представляет собой алкил, гидроксил или $-NR_aR_b$.

36. Способ по любому из пп. 35-29, в котором R_1 представляет собой галоген.

37. Способ по любому из пп. 17-36, в котором R_2 представляет собой водород, циклоалкил, гетероциклил или $-NR_aR_b$.

38. Способ по любому из пп. 17-36, в котором R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил или $-NR_aR_b$, причем заместитель выбран из амино, галогена или гидроксила.

39. Способ по любому из пп. 17-36, в котором R_2 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, выбранный из пиперидинила, пирролидинила, морфолинила, пиперазинила, азетидинила, пиазолила, фуранила или азабицикло[3.2.1]октанила; причем заместитель представляет собой гидроксил, галоген, алкил или амино.

40. Способ по любому из пп. 17-39, в котором R_2 представляет собой пиперидинил, пирролидинил, морфолинил или пиперазинил.

41. Способ по любому из пп. 17-36, в котором R_2 представляет собой водород.

42. Способ по любому из пп. 17-36, в котором R_2 представляет собой циклоалкил.

43. Способ по п. 42, в котором R_2 представляет собой циклопропил.

44. Способ по любому из пп. 17-43, в котором R_3 представляет собой алкил.

45. Способ по любому из пп. 17-44, в котором m равняется 0 и p равняется 1.

46. Способ по любому из пп. 17-44, в котором m равняется 0 или 2, а p равняется 0 или 1.

47. Способ по любому из пп. 17-46, в котором ингибитор IRAK4 выбран из следующих:

б'-амино-N-(2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

6'-амино-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид гидрохлорид;

N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид гидрохлорид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

6-хлор-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;

2-(2-хлорпиридин-4-ил)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-3-иламино)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

6'-амино-N-(2-морфолинооксазол[5,4-b]пиридин-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;

3-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-5-фтор-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)бензамид;

2-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-5-фтор-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)бензамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2,5-диморфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(3-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(6-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метилпиридин-3-

ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;

(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;

(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-(пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

N-(2-(2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид гидрохлорид;

6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

N-(2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(6-метоксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(6-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(3-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;

(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;

(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;

(S)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид;

(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-

гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид;

(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;

(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид;

N-(5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид

(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

N-(5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

5-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-2-карбоксамид;

N-(5-(азепан-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

(S)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид

N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид

N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид

N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(3-фторфенил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-

ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид;

N-(5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

5-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-2-карбоксамид;

N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

N-(5-(фуран-3-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(1H-пиразол-4-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(6-фторпиридин-3-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

5-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-3-карбоксамид гидрохлорид;

2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

N-(5-(2-фторпиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

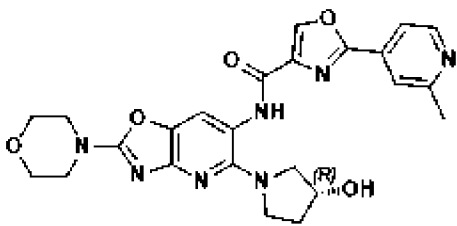
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид; и

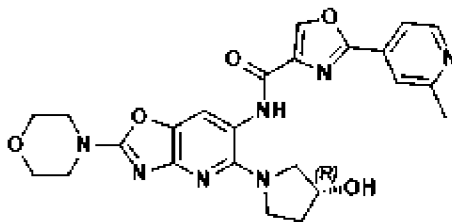
N-(5-(2-гидроксипиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

48. Способ по любому из пп. 1-16, в котором ингибитор IRAK4 представляет собой



49. Способ по любому из пп. 1-16, в котором ингибитор IRAK4 представляет собой



фармацевтически приемлемую соль

50. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту 100-400 мг ингибитора

IRAK4 дважды в сутки.

51. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту 200-400 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

52. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту 250-350 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

53. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг, около 400 мг, около 425 мг, около 450 мг, около 475 мг или около 500 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

54. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг или около 400 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

55. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг или около 300 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

56. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 200 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

57. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 225 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

58. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 250 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

59. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 275 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

60. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 300 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

61. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 325 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

62. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 350 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

63. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 375 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

64. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 400 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

65. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг, около 400 мг, около 425 мг, около 450 мг, около 475 мг или около 500 мг ингибитора IRAK4 один раз в сутки.

66. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 50 мг

ингибитора IRAK4 один раз в сутки.

67. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 75 мг ингибитора IRAK4 один раз в сутки.

68. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 100 мг ингибитора IRAK4 один раз в сутки.

69. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 125 мг ингибитора IRAK4 один раз в сутки.

70. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 150 мг ингибитора IRAK4 один раз в сутки.

71. Способ по любому из пп. 1-70, в котором ингибитор IRAK4 или деструктор IRAK4 вводят субъекту перорально.

72. Способ по п. 48 или 49, включающий пероральное введение субъекту около 200 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

73. Способ по п. 48 или 49, включающий пероральное введение субъекту около 225 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

74. Способ по п. 48 или 49, включающий пероральное введение субъекту около 250 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

75. Способ по п. 48 или 49, включающий пероральное введение субъекту около 275 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

76. Способ по п. 48 или 49, включающий пероральное введение субъекту около 300 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

77. Способ по п. 48 или 49, включающий пероральное введение субъекту около 325 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

78. Способ по п. 48 или 49, включающий пероральное введение субъекту около 350 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

79. Способ по п. 48 или 49, включающий пероральное введение субъекту около 375 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

80. Способ по п. 48 или 49, включающий пероральное введение субъекту около 400 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

81. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 50 мг ингибитора IRAK4 один раз в сутки.

82. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 75 мг ингибитора IRAK4 один раз в сутки.

83. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 100 мг ингибитора IRAK4 один раз в сутки.

84. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 125 мг ингибитора IRAK4 один раз в сутки.

85. Способ по п. 48 или 49, включающий введение субъекту около 150 мг ингибитора IRAK4 один раз в сутки.

86. Способ по любому из пп. 1-16, в котором модифицирующее IRAK4 соединение

представляет собой PF-06650833 или BAY 1830839.

87. Способ по любому из пп. 1-16, в котором модифицирующее IRAK4 соединение представляет собой деструктор IRAK4.

88. Способ по п. 87, в котором деструктор IRAK4 представляет собой KT-474.

89. Способ по любому из пп. 1-88, причем способ дополнительно включает совместное введение субъекту ингибитора BCL-2.

90. Способ по п. 89, в котором ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклак.

91. Способ по п. 89, включающий введение 400 мг венетоклакса ежедневно.

92. Способ по любому из пп. 90, в котором венетоклак вводят перорально.

93. Способ по п. 89, включающий ежедневное пероральное введение 400 мг венетоклакса.

94. Способ по любому из пп. 1-88, причем способ дополнительно включает совместное введение субъекту ингибитора ВТК.

95. Способ по п. 94, в котором ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб, эвобрутиниб, ONO-4059, спебрутиниб или NM7 1224.

96. Способ по п. 94, в котором ингибитор ВТК представляет собой акалабрутиниб.

97. Способ по п. 96, включающий ежедневное введение 200 мг акалабрутиниба.

98. Способ по п. 96, в котором акалабрутиниб вводят перорально.

99. Способ по п. 96, включающий ежедневное пероральное введение 200 мг акалабрутиниба.

100. Способ по п. 94, в котором ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб.

101. Способ по п. 100, включающий ежедневное введение 420 мг ибрутиниба.

102. Способ по п. 100, включающий ежедневное введение 560 мг ибрутиниба.

103. Способ по п. 100, в котором ибрутиниб вводят перорально.

104. Способ по п. 11, включающий ежедневное пероральное введение 420 мг ибрутиниба.

105. Способ по п. 100, включающий ежедневное пероральное введение 560 мг ибрутиниба.

106. Способ по п. 96, в котором ингибитор ВТК представляет собой занубрутиниб.

107. Способ по п. 106, включающий введение 160 мг занубрутиниба дважды в сутки.

108. Способ по п. 106, включающий введение 320 мг занубрутиниба один раз в сутки.

109. Способ по п. 96, в котором занубрутиниб вводят перорально.

110. Способ по п. 106, включающий пероральное введение 160 мг занубрутиниба дважды в сутки.

111. Способ по п. 106, включающий пероральное введение 320 мг занубрутиниба один раз в сутки.

112. Способ по любому из пп. 1-111, в котором заболевание или расстройство представляет собой рак.

113. Способ по любому из пп. 1-112, в котором заболевание или расстройство представляет собой гематологическое злокачественное новообразование.

114. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой неходжкинскую лимфому.

115. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лейкоз или лимфому.

116. Способ по любому из пп. 113-115, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз), миелодиспластический синдром, лимфобластный лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), CLL высокого риска, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) (например, DLBCL или ABC-DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM), множественную миелому, лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому Беркитта, неберкиттскую В-клеточную лимфому высокой степени, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, трансформированную В-клеточную лимфому высокой степени (HGBL), лимфоплазматитарную лимфому (LPL), лимфому центральной нервной системы (CNSL) или лимфому MALT.

117. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой миелогенный лейкоз.

118. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой миелоидный лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз).

119. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелоидный лейкоз (например, AML).

120. Способ по п. 119, в котором AML представляет собой первичный AML.

121. Способ по п. 119, в котором AML представляет собой вторичный AML.

122. Способ по любому из пп. 119-121, в котором AML представляет собой связанный с лечением AML.

123. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой миелодиспластический синдром.

124. Способ по п. 123, в котором миелодиспластический синдром имеет высокую степень.

125. Способ по п. 123, в котором миелодиспластический синдром имеет низкую степень.

126. Способ по любому из пп. 123-125, в котором миелодиспластический синдром имеет высокий риск.

127. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфобластный лейкоз (например, острый

лимфобластный лейкоз).

128. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

129. Способ по п. 128, в котором CLL представляет собой CLL с высоким риском.

130. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL).

131. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой фолликулярную лимфому.

132. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL).

133. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой подобную активированным В-клеткам (ABC) DLBCL.

134. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой подобную зародышевым центрам В-клеток (GCB) DLBCL.

135. Способ по любому из пп. 132-134, в котором DLBCL является экстранодальной.

136. Способ по любому из пп. 132-135, в котором DLBCL представляет собой экстранодальную лимфому ноги, экстранодальную лимфому яичка или экстранодальную лимфому неуточненного типа (NOS).

137. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой мантийноклеточную лимфому.

138. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема.

139. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой множественную миелому.

140. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому маргинальной зоны.

141. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому Беркитта.

142. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой неберкиттскую В-клеточную лимфому высокой степени.

143. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны.

144. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой трансформированную В-клеточную лимфому высокой степени (HGBL).

145. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфоплазмацитарную лимфому (LPL).

146. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому ЦНС.

147. Способ по п. 146, в котором лимфома ЦНС представляет собой первичную лимфому ЦНС (PCNSL).

148. Способ по п. 113, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому MALT.

149. Способ по любому из пп. 113-148, в котором гематологическое злокачественное новообразование является рецидивирующим.

150. Способ по любому из пп. 113-149, в котором гематологическое злокачественное новообразование является рефракторным.

151. Способ по п. 112, в котором рак выбран из следующих: рак головного мозга, рак почек, рак печени, рак желудка, рак полового члена, рак влагалища, рак яичника, рак желудка, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак шейки матки, эпидермальный рак, рак предстательной железы, рак головы или шеи.

152. Способ по п. 112, в котором рак представляет собой рак поджелудочной железы.

153. Способ по п. 112, в котором рак представляет собой рак толстой кишки.

154. Способ по любому из пп. 151-153, в котором рак представляет собой солидную опухоль.

155. Способ по любому из пп. 151-154, в котором рак является рецидивирующим.

156. Способ по любому из пп. 151-155, в котором рак является рефракторным.

157. Способ по любому из пп. 1-156, в котором заболевание или расстройство устойчиво к лечению ингибитором ВТК.

158. Способ по п. 157, в котором заболевание или расстройство устойчиво к лечению ибрутинибом, акалбрутинибом, занубрутинибом, эвобрутинибом, ONO-4059, спебрутинибом или HM7 1224.

159. Способ по п. 157, в котором заболевание или расстройство устойчиво к лечению ибрутинибом.

160. Способ по п. 157, в котором заболевание или расстройство устойчиво к лечению акалбрутинибом.

161. Способ по любому из пп. 1-111, в котором заболевание или расстройство представляет собой воспалительное заболевание или расстройство.

162. Способ по п. 161, в котором воспалительное заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание или расстройство.

163. Способ по п. 161, в котором воспалительное заболевание или расстройство представляет собой следующее: аллергические заболевания глаз, конъюнктивит, синдром сухого глаза, вернальный конъюнктивит, аллергический ринит, аутоиммунное

гематологическое расстройство, гемолитическая анемия, апластическая анемия, врожденная апластическая анемия, идиопатическая тромбоцитопения, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полихондрит, склеродермия, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, тяжелая псевдопаралитическая миастения, синдром Стивена-Джонсона, идиопатические злокачественные афты, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, целиакия, пародонтит, заболевание гиалиновой мембраны, заболевание почек, гломерулярное заболевание, алкогольное заболевание печени, рассеянный склероз, эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический пневмонит повышенной чувствительности, первичный билиарный цирроз, увеит (передний или задний), синдром Шегрена, интерстициальный фиброз легких, псориатический артрит, системный ювенильный идиопатический артрит, нефрит, васкулит, дивертикулит, интерстициальный цистит, гломерулонефрит, идиопатический нефротический синдром, нефропатия минимальных изменений, хроническое гранулематозное заболевание, эндометриоз, лептоспирозное заболевание почек, глаукома, ретинальное заболевание, головная боль, боль, комплексный региональный болевой синдром, гипертрофия сердца, истощение мышц, катаболические расстройства, ожирение, задержка роста плода, гиперхолестеринемия, сердечное заболевание, хроническая сердечная недостаточность, мезотелиома, ангидротическая уртикарная дисплазия, болезнь Бехчета, синдром недержания пигмента, болезнь Паджета, панкреатит, наследственный синдром периодической лихорадки, астма, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, эозинофилия, гиперчувствительность, анафилаксия, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, назальный синусит, аллергические заболевания глаз, заболевания, вызванные диоксидом кремния, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОБЛ), муковисцидоз, кислотно-индуцированное повреждение легких, легочная гипертензия, полинейропатия, катаракта, воспаление мышц в сочетании с системным склерозом, миозит органов включения, тяжелая псевдопаралитическая миастения, тиреоидит, болезнь Аддисона, лишай, аппендицит, атопический дерматит, астма, аллергия, блефарит, бронхиолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, хроническое отторжение трансплантата, колит, конъюнктивит, цистит, дакриoadенит, дерматит, ювенильный ревматоидный артрит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, пурпура Геноха-Шонлейна, гепатит, гнойный гидраденит, IgA-нефропатия, интерстициальное заболевание легких, ларингит, мастит, менингит, миелит, миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остеит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, крапивница, флебит, пневмонит, пневмония, полимиозит, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендинит, тонзиллит, язвенный колит, васкулит, вульвит, очаговая алопеция, мультиформная эритема, герпетиформный дерматит, склеродермия, витилиго, аллергические васкулиты, крапивница, буллезный пемфигоид, простая пузырчатка,

эксфолиативная пузырчатка, паранеопластическая пузырчатка, приобретенный буллезный эпидермолиз, острая или хроническая подагра, хронический подагрический артрит, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) и остеоартрит.

164. Способ по п. 161, в котором воспалительное заболевание или расстройство представляет собой гиперцитокинемию.

165. Способ по п. 164, в котором гиперцитокинемия вызвана инфекционным агентом.

166. Способ по п. 165, в котором инфекционный агент представляет собой вирус.

167. Способ по п. 166, в котором вирус представляет собой коронавирус (например, COVID-19).

168. Способ по п. 165, в котором инфекционный агент представляет собой бактерию.

169. Способ по п. 161, в котором воспалительное заболевание или расстройство представляет собой болезнь «трансплантат против хозяина» (GVHD).

170. Способ по п. 161, в котором GVHD представляет собой хроническую болезнь «трансплантат против хозяина» (сGVHD).

171. Способ по п. 161, в котором GVHD представляет собой склеродермальную GVHD, устойчивую к стероидам GVHD, устойчивую к циклоспорино GVHD, GVHD, GVHD полости рта, ретикулярную GVHD полости рта, эрозионную GVHD или язвенную GVHD полости рта.

172. Способ по п. 170 или 171, в котором GVHD представляет собой склеродермальную GVHD.

173. Способ по п. 170 или 171, в котором GVHD представляет собой GVHD полости рта.

174. Способ по п. 170 или 171, в котором GVHD представляет собой ретикулярную GVHD полости рта.

175. Способ по п. 170 или 171, в котором GVHD представляет собой эрозионную GVHD.

176. Способ по п. 170 или 171, в котором GVHD представляет язвенную GVHD полости рта.

177. Способ по любому из пп. 170-176, в котором GVHD представляет собой хроническую GVHD с наложением.

178. Способ по любому из пп. 170-176, в котором GVHD представляет собой классическую хроническую GVHD.

179. Способ по любому из пп. 170-178, в котором GVHD представляет собой устойчивую к стероидам GVHD.

180. Способ по любому из пп. 170-179, в котором GVHD представляет собой устойчивую к циклоспорино GVHD.

181. Способ по любому из пп. 170-180, в котором GVHD является рефракторной.

182. Способ по любому из пп. 170-181, в котором GVHD является рецидивирующей.

183. Способ по любому из пп. 1-182, в котором заболевание или расстройство связано с хронической анемией.

184. Способ по любому из пп. 1-111, в котором заболевание или расстройство представляет собой хроническую анемию.

185. Способ по любому из пп. 1-184, в котором заболевание или расстройство связано с трансфузионной зависимостью.

186. Способ по любому из пп. 1-185, в котором субъект представляет собой взрослого человека.

187. Способ по любому из пп. 1-186, в котором субъект ранее получал по меньшей мере одно противораковое терапевтическое средство (например, противораковое терапевтическое средство или противовоспалительное терапевтическое средство).

188. Способ по п. 187, в котором субъект ранее получал одно противораковое терапевтическое средство.

189. Способ по п. 187, в котором субъект ранее получал два противораковых терапевтических средства.

190. Способ по п. 187, в котором субъект ранее получал три противораковых терапевтических средства.

191. Способ по п. 187, в котором субъект ранее получал четыре противораковых терапевтических средства.

192. Способ по п. 187, в котором субъект ранее получал пять противораковых терапевтических средств.

193. Способ по любому из пп. 187-192, в котором по меньшей мере одно противораковое терапевтическое средство выбрано из антитела к CD20, азотистого иприта, стероида, аналога пурина, ингибитора ДНК-топоизомеразы, интеркалятора ДНК, ингибитора тубулина, ингибитора BCL-2, ингибитора протеасомы, ингибитора Toll-подобных рецепторов, ингибитора киназы, ингибитора киназы SRC, ингибитора киназы PI3K, ингибитора ВТК, ингибитора глутаминазы, стероида, ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1 и метилирующего средства; или их комбинации.

194. Способ по любому из пп. 187-193, в котором противораковое терапевтическое средство выбрано из ибрутиниба, ритуксимаба, бендамустина, бортезомиба, дексаметазона, хлорамбуцила, кладрибина, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина, венетоклакса, ифосфамида, преднизона, опрозомиба, иксазомиба, акалбрутиниба, занубрутиниба, ИМО-08400, иделалисиба, умбреласиба, СВ-839, флударабина и талидомида; или их комбинации.

195. Способ по любому из пп. 187-194, в котором терапевтическое средство представляет собой дексаметазон.

196. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой ибрутиниб.

197. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой ибрутиниб и ритуксимаб.

198. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой бендамустин.

199. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой бендамустин и ритуксимаб.

200. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой бортезомиб.

201. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой бортезомиб и дексаметазон.

202. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой бортезомиб и ритуксимаб.

203. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой бортезомиб, ритуксимаб и дексаметазон.

204. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой хлорамбуцил.

205. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой кладрибин.

206. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой кладрибин и ритуксимаб.

207. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон и ритуксимаб (т.е. CNOP-R).

208. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой циклофосфамид, преднизон и ритуксимаб (т.е. CPR).

209. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой флударабин.

210. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой флударабин и ритуксимаб.

211. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб.

212. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой ритуксимаб.

213. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой ритуксимаб, циклофосфамид и дексаметазон (т.е. RCD).

214. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой талидомид.

215. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой талидомид и ритуксимаб.

216. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое

средство представляет собой венетоклакс.

217. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон (т. е. R-CyVorD).

218. Способ по любому из пп. 187-194, в котором противораковое терапевтическое средство представляет собой гипометилирующее средство.

219. Способ по любому из пп. 1-218, в котором субъект ранее получал по меньшей мере 6 циклов гипометилирующего средства.

220. Способ по любому из пп. 1-219, в котором субъект ранее получал химиомобилизационную терапию этопозидом.

221. Способ по любому из пп. 1-220, в котором субъект ранее получал трансплантацию костного мозга.

222. Способ по любому из пп. 1-221, в котором субъект ранее получал трансплантацию гемопоэтических клеток.

223. Способ по любому из пп. 1-222, в котором субъект ранее получал трансплантацию стволовых клеток.

224. Способ по любому из пп. 1-223, в котором субъект ранее получал трансплантацию аутологичных стволовых клеток.

225. Способ по любому из пп. 1-224, в котором субъект ранее получал трансплантацию аллогенных стволовых клеток.

226. Способ по любому из пп. 1-225, в котором субъект ранее получал кармустин, этопозид, цитарабин и мелфалан (т. е. обеспечение требуемых параметров BEAM).

227. Способ по любому из пп. 1-226, в котором субъект ранее получал реиндукционную терапию.

228. Способ по любому из пп. 187-227, в котором субъект ранее достигал частичного ответа.

229. Способ по любому из пп. 187-227, в котором субъект ранее достигал хорошего частичного ответа.

230. Способ по любому из пп. 187-227, в котором субъект ранее достигал полного ответа.

231. Способ по любому из пп. 1-230, в котором субъект имеет мутацию в RICTOR.

232. Способ по любому из пп. 1-231, в котором субъект имеет мутацию N1065S в RICTOR.

233. Способ по любому из пп. 1-232, в котором субъект имеет мутацию в MYD88.

234. Способ по любому из пп. 1-233, в котором субъект имеет мутацию L265P в MYD88.

235. Способ по любому из пп. 1-234, в котором субъект имеет мутацию в TET2.

236. Способ по любому из пп. 1-235, в котором субъект не имеет мутацию в CXCR4.

237. Способ по любому из пп. 1-235, в котором субъект имеет мутацию в CXCR4.

238. Способ по любому из пп. 1-237, в котором субъект демонстрирует раннее прогрессирование.

239. Способ по любому из пп. 1-238, в котором субъект ранее не получал ингибитор ВТК.

240. Способ по любому из пп. 1-239, в котором после введения ингибитора IRAK4 субъект достигает частичного ответа.

241. Способ по любому из пп. 1-239, в котором после введения ингибитора IRAK4 субъект достигает хорошего частичного ответа.

242. Способ по любому из пп. 1-239, в котором после введения ингибитора IRAK4 субъект достигает полного ответа.

243. Способ по любому из пп. 1-242, в котором после введения ингибитора IRAK4 у субъекта снижается вызванная IL-1 сигнализация.

244. Способ по любому из пп. 1-243, в котором после введения ингибитора IRAK4 у субъекта снижается продукция цитокинов.

245. Способ по любому из пп. 1-244, в котором ингибитор IRAK4 вводят до наступления прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

246. Способ обнаружения повышенной экспрессии NF-κB p-p50 в биологическом образце, включающий следующее:

приведение в контакт биологического образца с первым антителом, специфическим для NF-κB p-p50, обеспечивая таким образом конъюгат антитело-NF-κB p-p50;

приведение в контакт конъюгата антитело-NF-κB p-p50 со вторым антителом, обеспечивая таким образом смесь конъюгатов антитело/антитело, в которой второе антитело специфично для первого антитела, а второе антитело обладает ферментативной активностью;

обработку смеси конъюгатов антитело/антитело хромогенным субстратом для ферментативной активности, обеспечивая таким образом смесь конъюгатов субстрат/антитело/антитело; и

контрастное окрашивание смеси конъюгатов субстрат/антитело/антитело.

247. Способ по п. 246, в котором контрастное окрашивание смеси конъюгатов субстрат/антитело/антитело осуществляют в течение не более 60 секунд.

248. Способ по п. 246, в котором контрастное окрашивание смеси конъюгатов субстрат/антитело/антитело осуществляют в течение не более 10 секунд.

249. Способ по любому из пп. 246-248, в котором контрастный краситель представляет собой гематоксилин.

250. Способ по любому из пп. 246-249, в котором ферментативная активность представляет собой пероксидазную активность.

251. Способ по п. 250, в котором хромогенный субстрат представляет собой пероксидазный субстрат.

252. Способ по любому из пп. 246-249, в котором ферментативная активность

представляет собой активность щелочной фосфатазы.

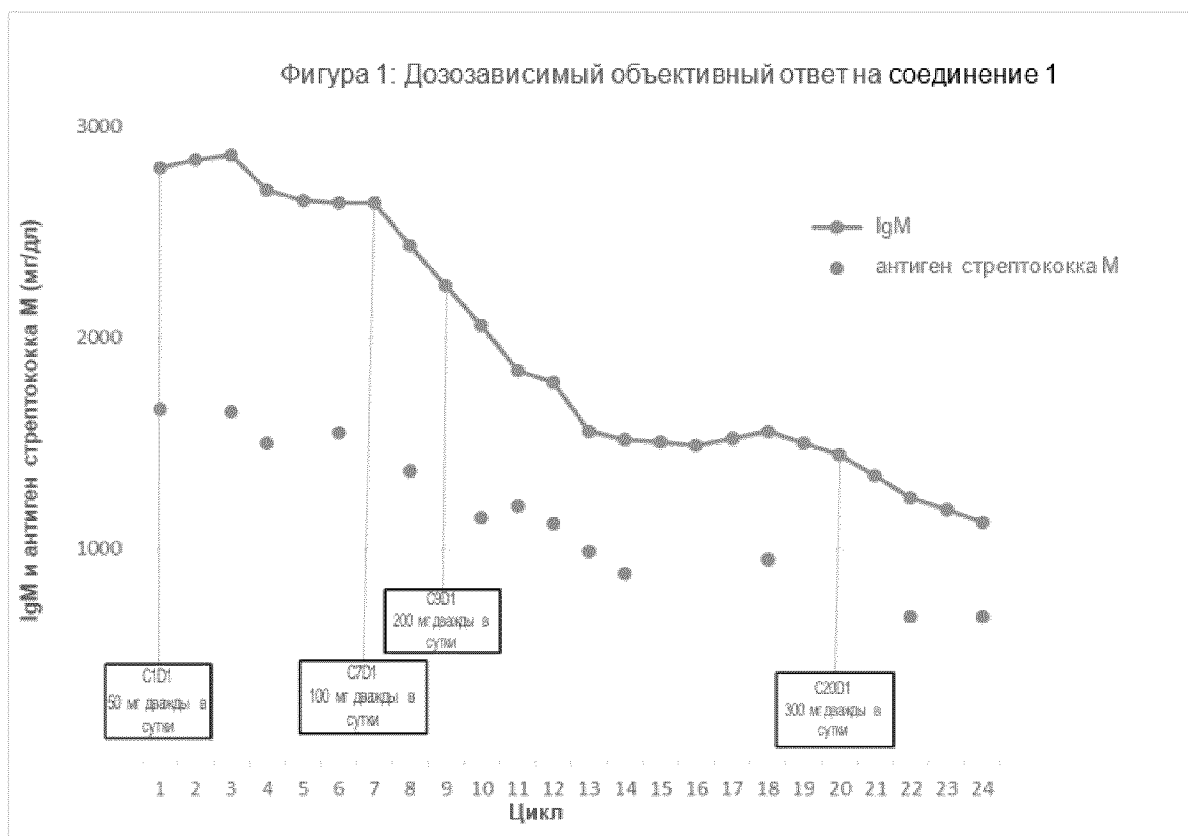
253. Способ по п. 252, в котором хромогенный субстрат представляет собой фосфатазный субстрат.

254. Способ по любому из пп. 246-253, в котором первое антитело представляет собой моноклональное антитело.

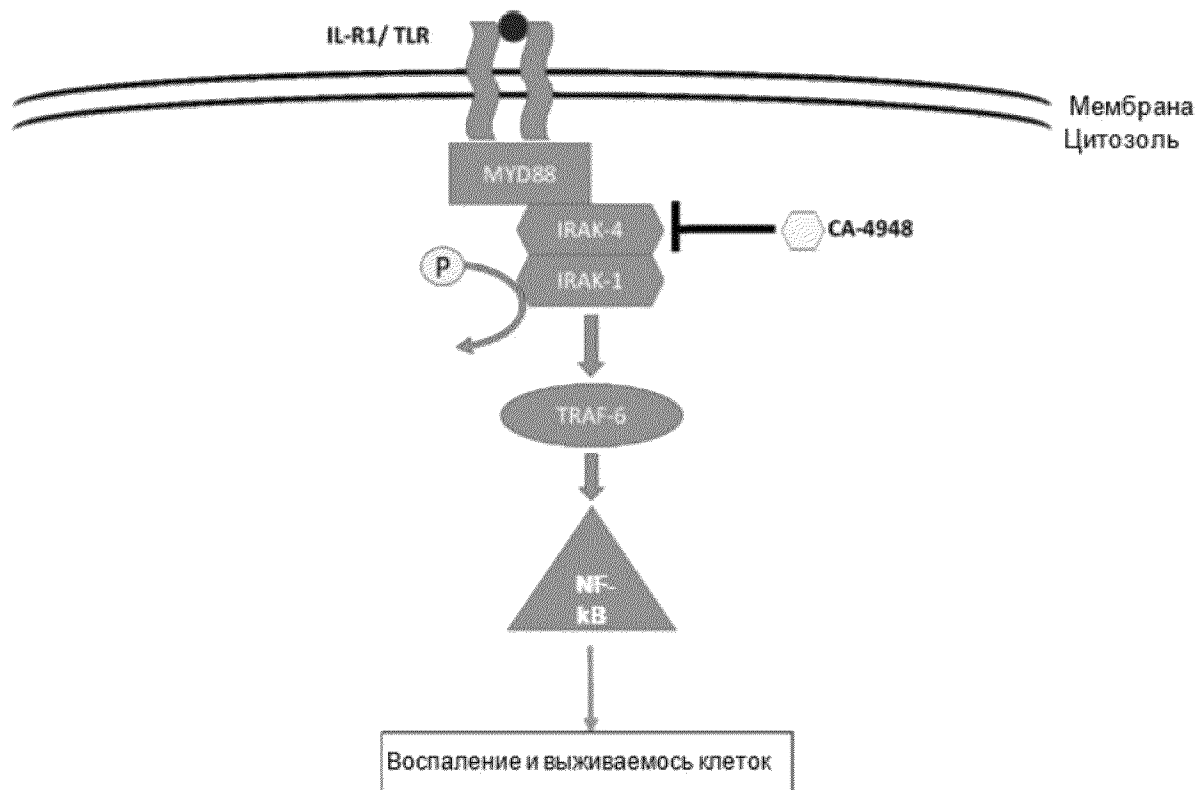
255. Способ по любому из пп. 246-254, в котором второе антитело представляет собой моноклональное антитело.

По доверенности

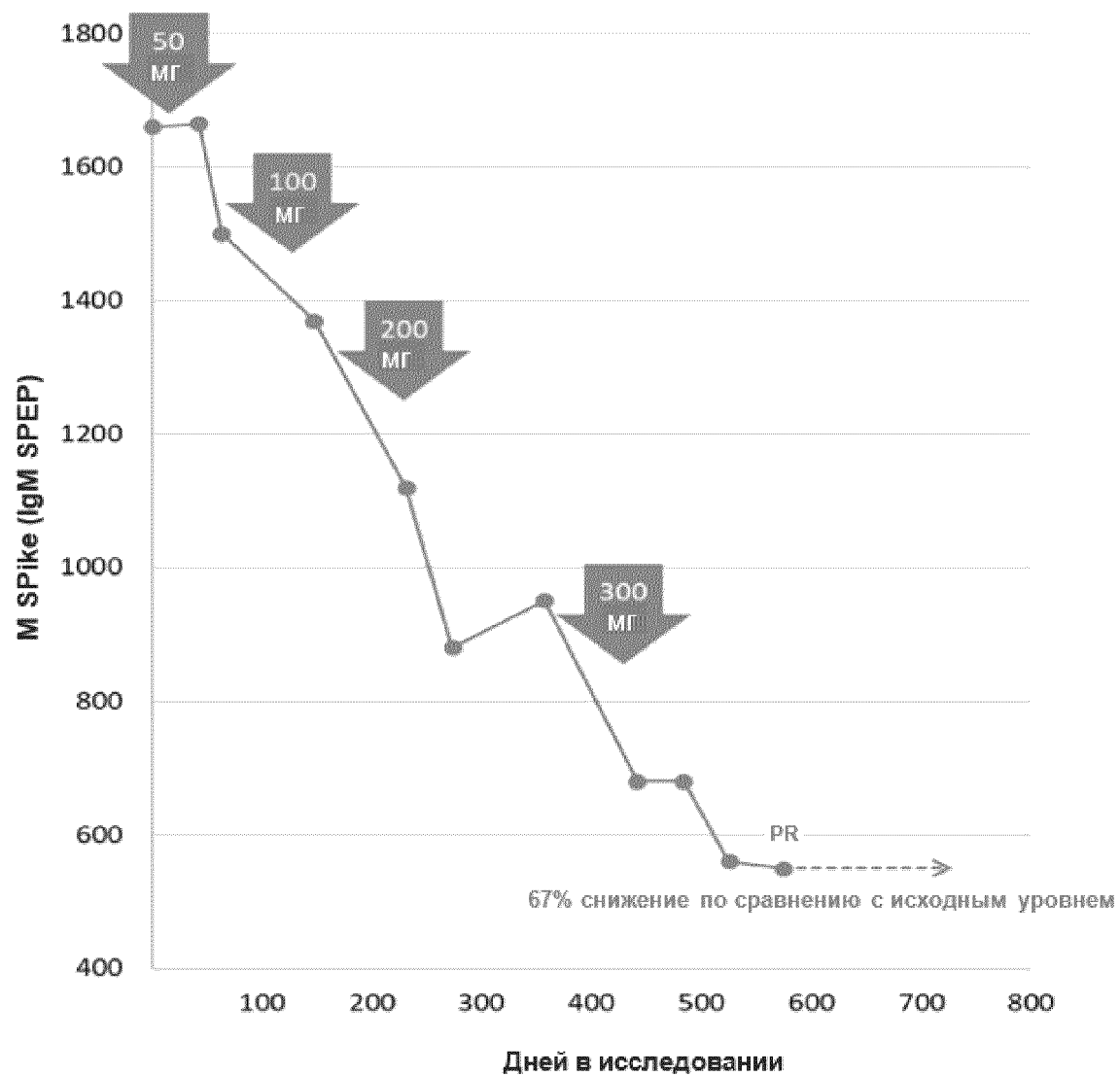
Фиг. 1



Фиг. 2

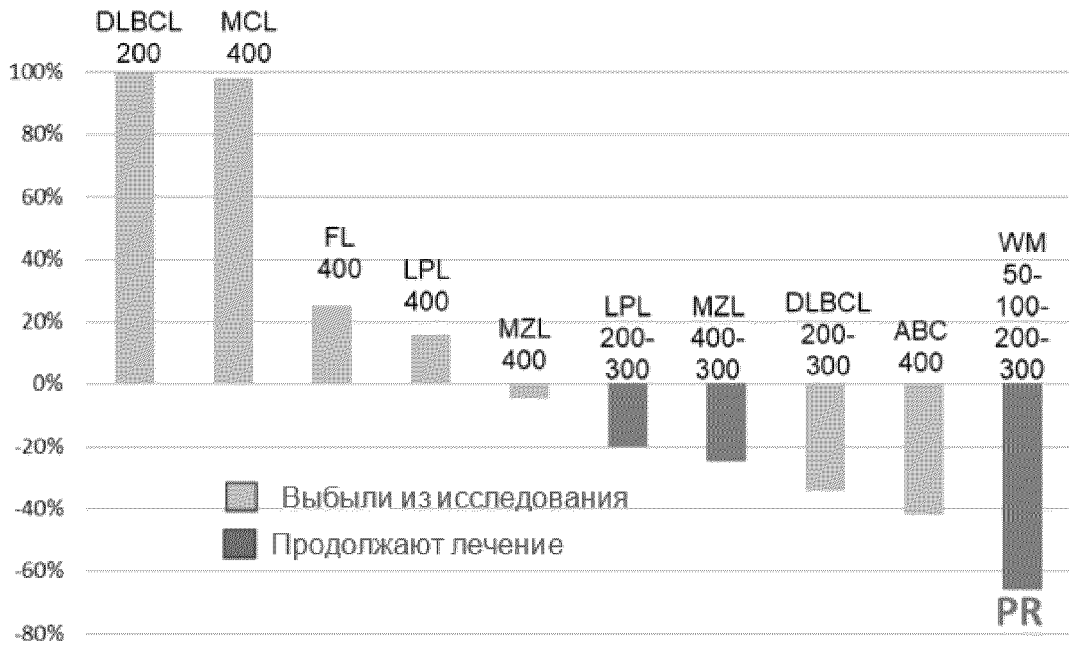


Фиг. 3



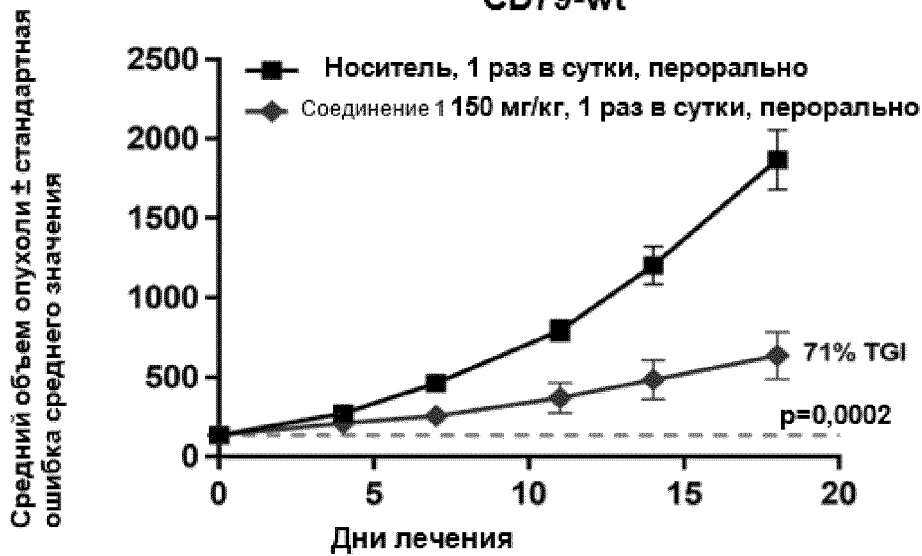
Фиг. 4

Каскадная диаграмма лучших ответов
 Пациенты, получавшие 200 мг дважды в сутки и выше

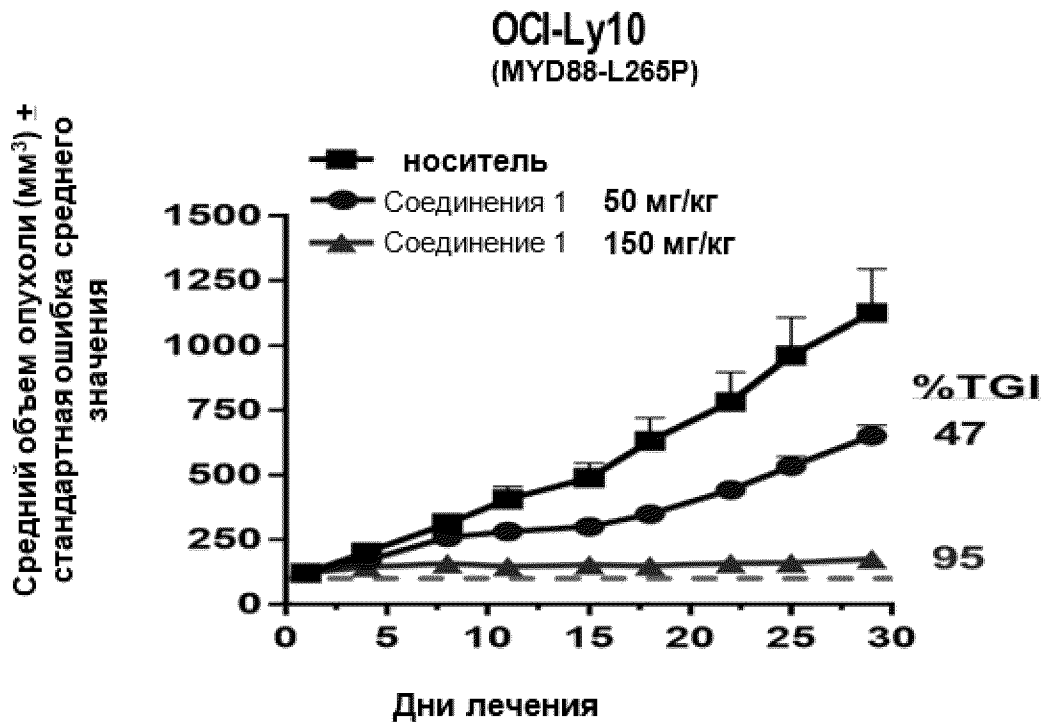


Фиг. 5A

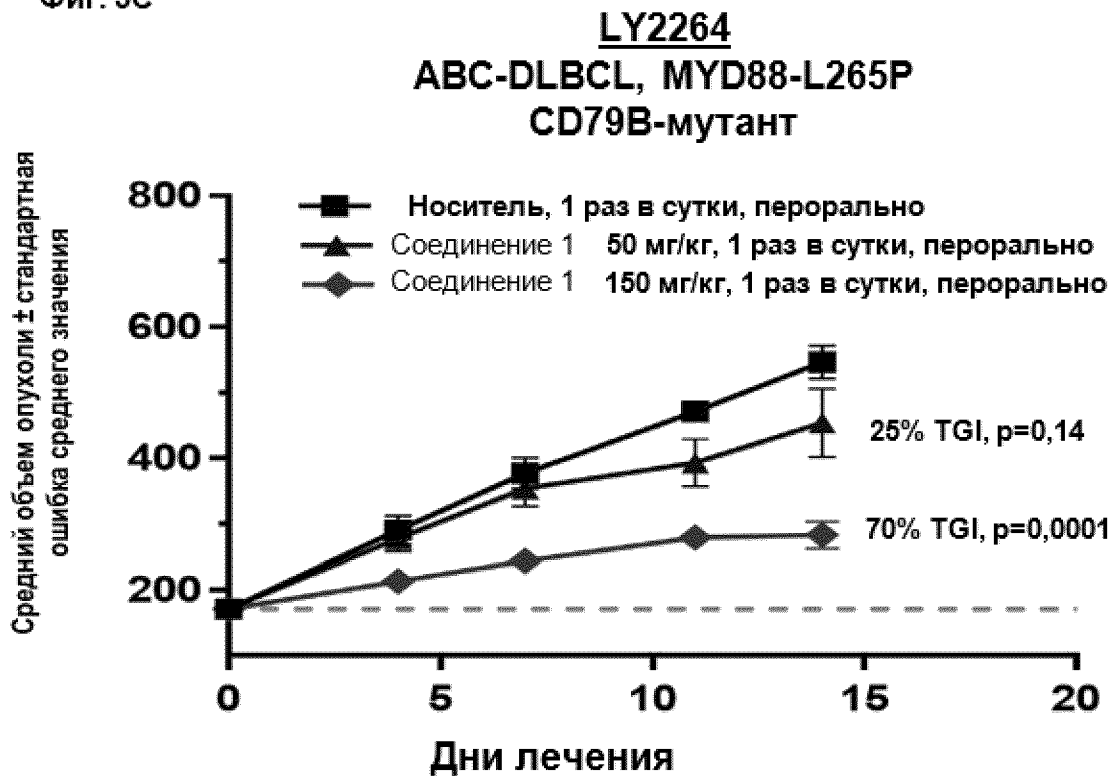
LY2345
 ABC-DLBCL, MYD88-wt
 CD79-wt



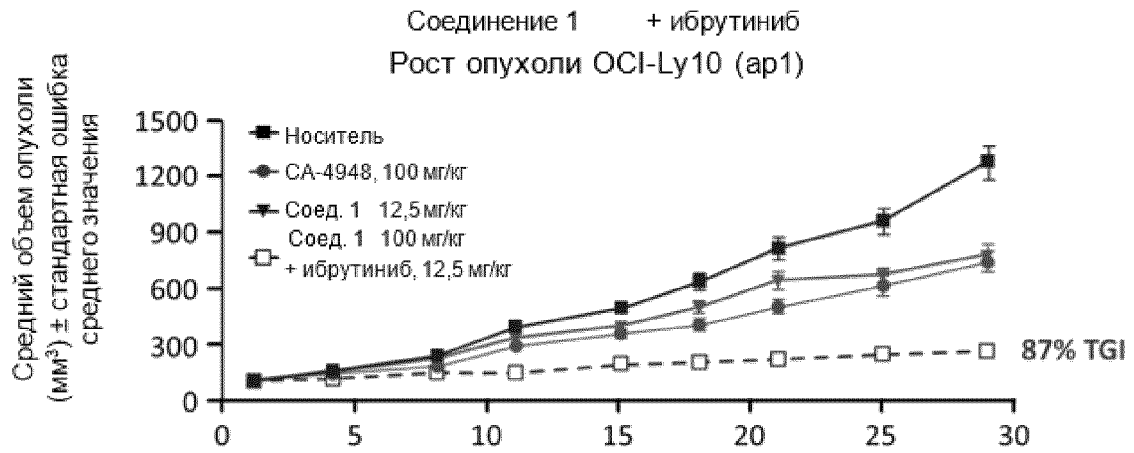
Фиг. 5В



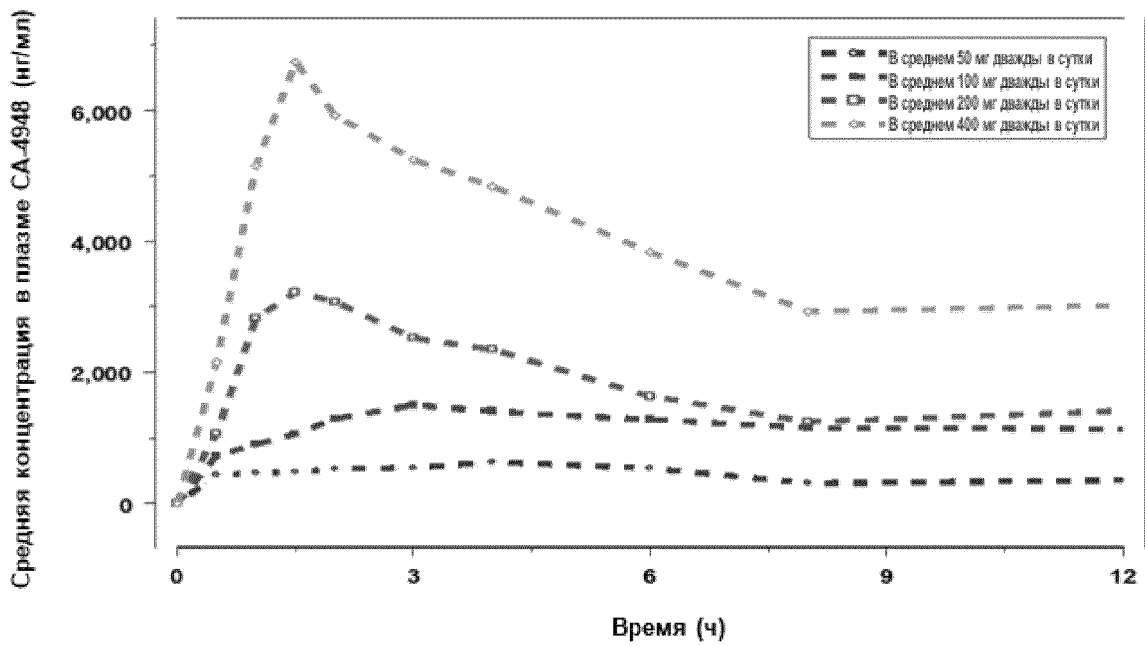
Фиг. 5С



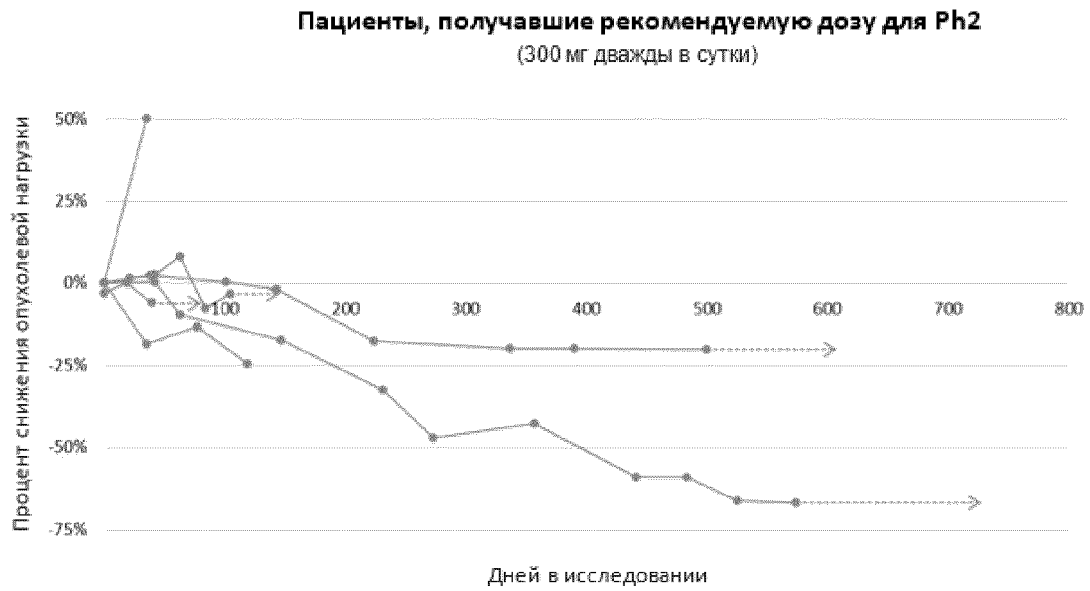
Фиг. 6



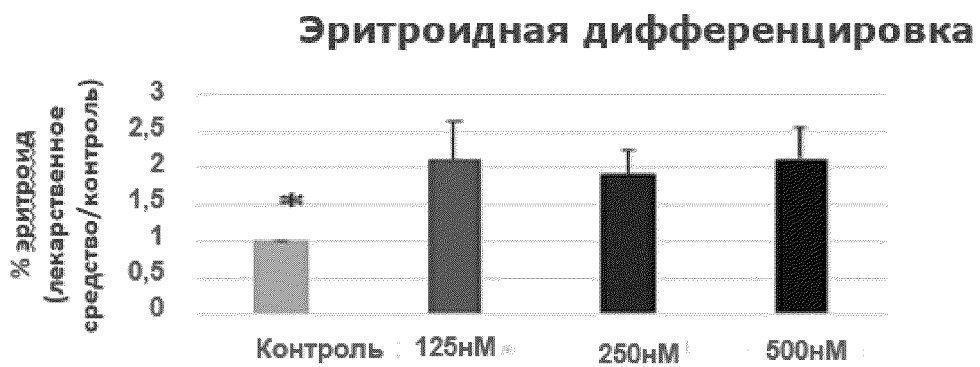
Фиг. 7



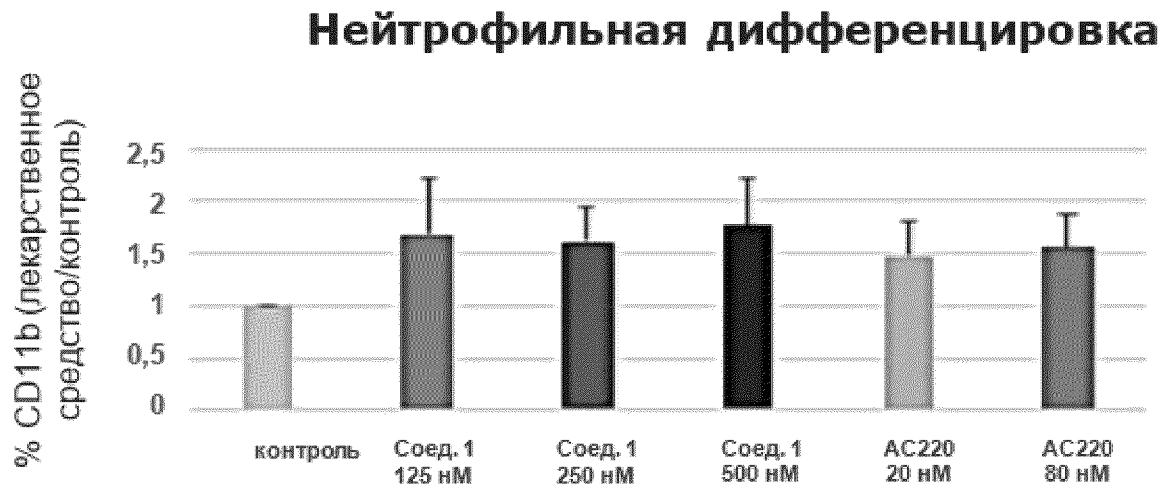
Фиг. 8



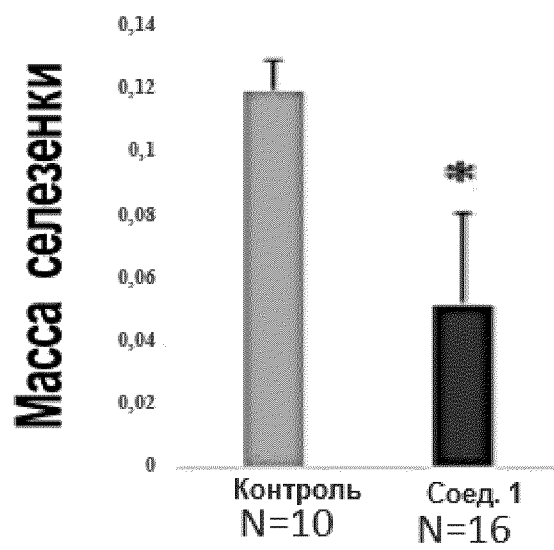
Фиг. 9А



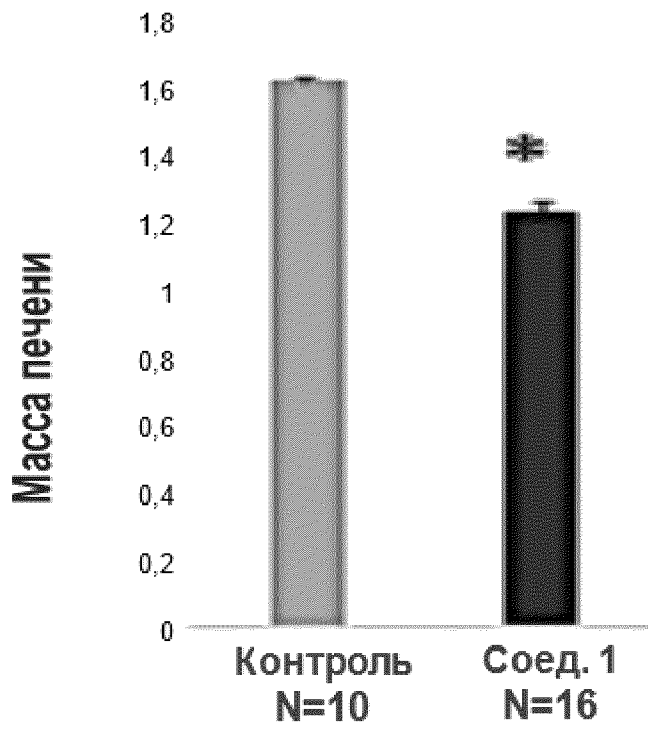
Фиг. 9В



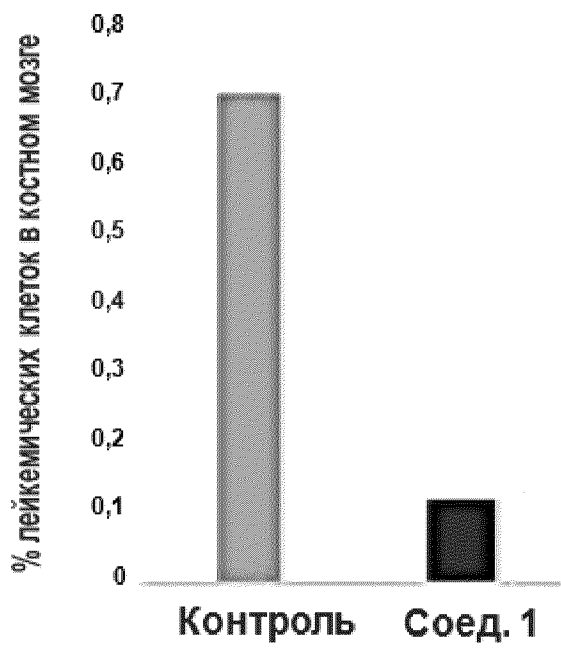
Фиг. 10А



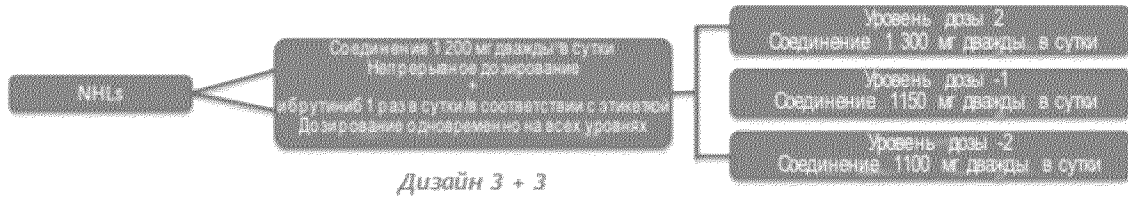
Фиг. 10В



Фиг. 10С



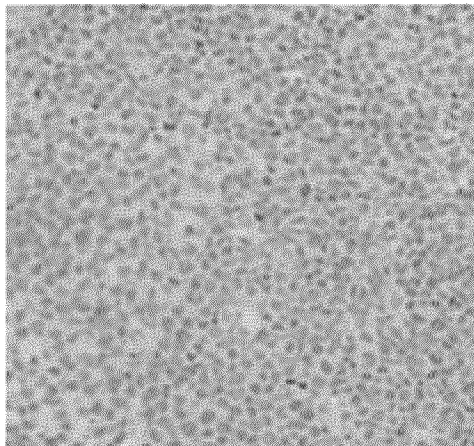
Фиг. 11



Фиг. 12A

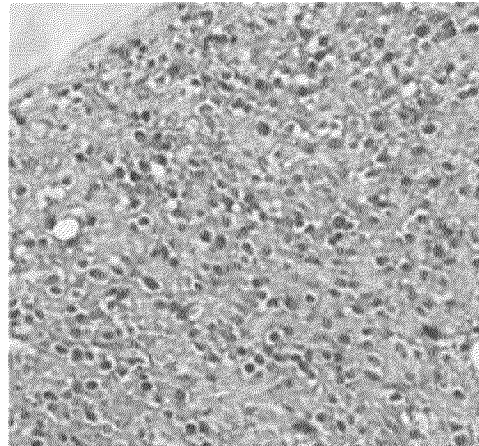
Экспрессия NF-κB фосфо-p50
до лечения с использованием CA-4948

ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ



Пациент	Лучший ответ
12-1002	+86% PD
018-2004	+156% PD
001-4002	+7% PD
002-4004	+75% PD
012-4004	+125% PD
012-5006	+190% PD
013-6001	+98% PD

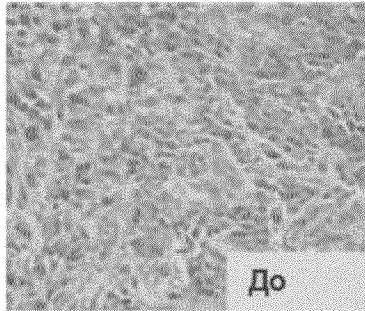
ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ



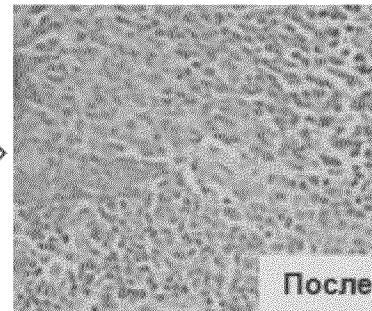
Пациент	Лучший ответ
19-1001	-35% SD
02-1001	-23% SD
02-3003	+22% SD
012-5007	-34% SD
002-6007	+25% SD
002-6008	+16% SD
15-1001	+66% PD

Фиг. 12В

ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ
Экспрессия NFκВ фосфо-p50
до лечения соединением 1

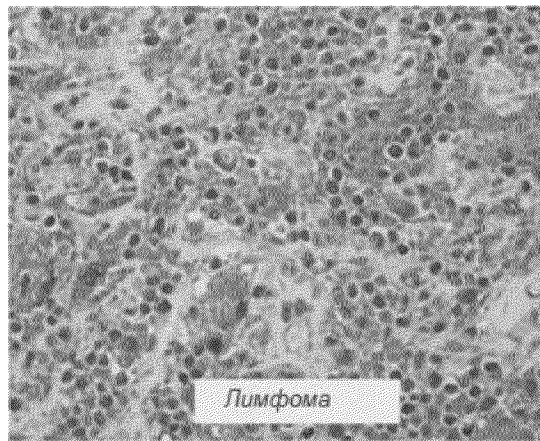


ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ
Экспрессия NFκВ фосфо-p50
после лечения соединением 1



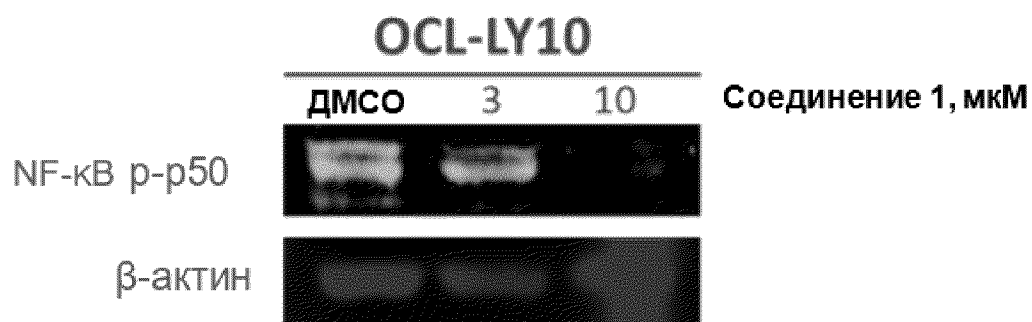
Фиг. 12С

Экспрессия NF- κВ фосфо-p50



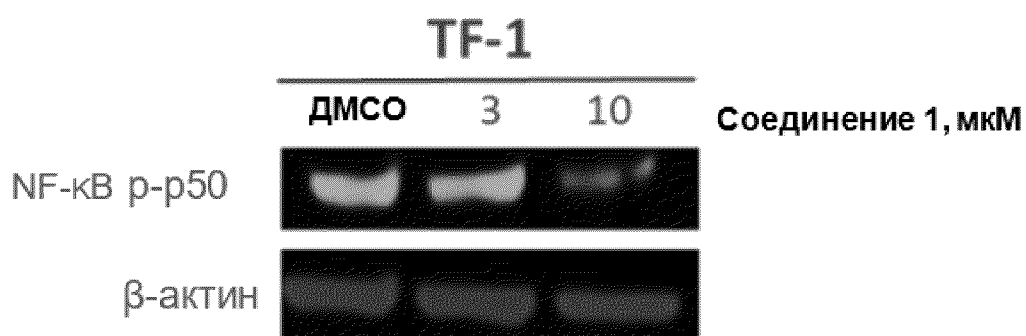
Фиг. 13А

Соединение 1 *подавляет экспрессию NF-κВ р-р50 в клетках лимфомы*

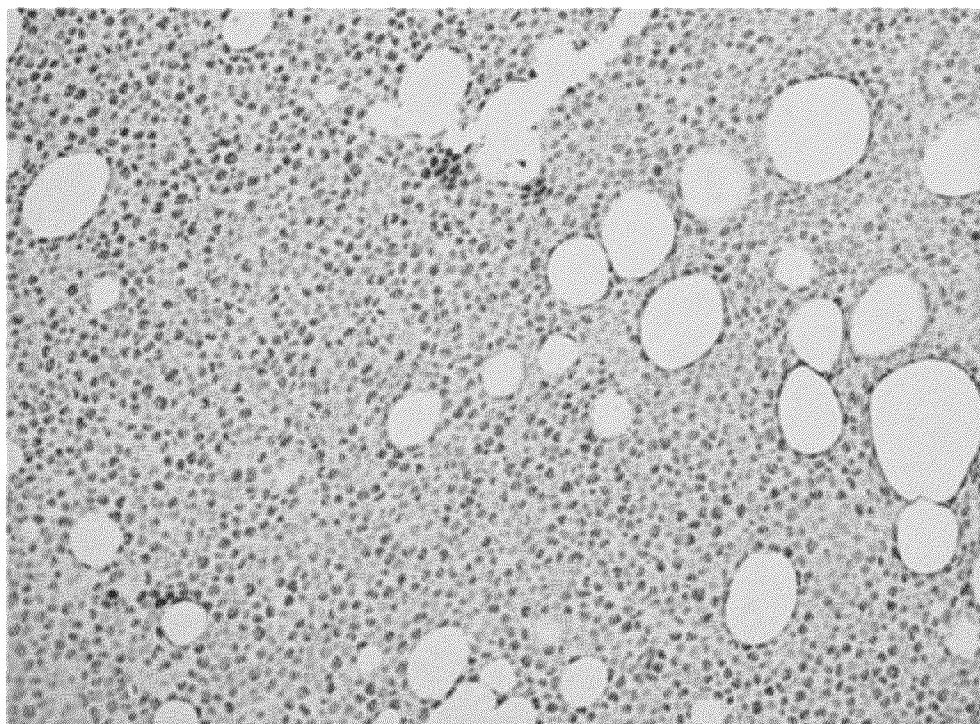


Фиг. 13В

Соединение 1 *подавляет экспрессию NF-κВ р-р50 в клетках AML*



Фиг. 14А



Фиг. 14В

