

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-519772

(P2022-519772A)

(43)公表日 令和4年3月24日(2022.3.24)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	Z N A 4 B 0 6 3
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 C 0 5 0
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 6
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
審査請求 未請求	予備審査請求 未請求	(全156頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-547531(P2021-547531)	(71)出願人	505193450
(86)(22)出願日	令和2年2月14日(2020.2.14)		インサイト・コーポレイション
(85)翻訳文提出日	令和3年10月7日(2021.10.7)		INCYTE CORPORATION
(86)国際出願番号	PCT/US2020/018271		アメリカ合衆国19803デラウェア州
(87)国際公開番号	WO2020/168178		ウィルミントン、オーガスティン・カット
(87)国際公開日	令和2年8月20日(2020.8.20)		トーフ1801番
(31)優先権主張番号	62/806,265	(74)代理人	100106518
(32)優先日	平成31年2月15日(2019.2.15)		弁理士 松谷 道子
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100156144
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	ウィンタートン, サラ
			アメリカ合衆国19803デラウェア州
			ウィルミントン、オーガスティン・カット
			トーフ1801
		(72)発明者	イエ, ミン
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 サイクリン依存性キナーゼ2バイオマーカー及びその使用

(57)【要約】

サイクリン依存性キナーゼ2 (CDK2) 阻害剤に対する対象の応答性を予測する、及び／または示すバイオマーカーが提供される。本明細書に記載されるバイオマーカー、組成物、及び方法は、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがある対象の適切な処置様式の選択及び処置のモニタリングに有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

サイクリン依存性キナーゼ 2 (CDK2) と関連する疾患または障害を有するヒト対象の処置方法であって、前記ヒト対象に CDK2 阻害剤を投与することを含み、前記ヒト対象が、

(i)

(a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む p16 タンパク質をコードするヌクレオチド配列を有する、

(b) 1 つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているサイクリン依存性キナーゼ阻害因子 2A (CDKN2A) 遺伝子を有する、及び／または

(c) p16 タンパク質を発現する、ならびに

(ii)

(a) サイクリン E1 (CCNE1) 遺伝子の増幅を有する、及び／または

(b) 前記ヒト対象から得られた生体試料中において、CCNE1 の対照発現レベルよりも高い CCNE1 の発現レベルを有するとこれまでに決定されている、前記方法。

【請求項 2】

前記ヒト対象が、

(i)

(a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む p16 タンパク質をコードするヌクレオチド配列を有する、及び／または

(b) 1 つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いている CDKN2A 遺伝子、ならびに

(ii) 前記ヒト対象から得られた生体試料中において、CCNE1 遺伝子の増幅を有するとこれまでに決定されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記生体試料中における前記 CCNE1 の発現レベルが、前記 CCNE1 の対照発現レベルよりも少なくとも 1.5 倍、少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、少なくとも 5 倍、少なくとも 6 倍、少なくとも 7 倍、少なくとも 8 倍、少なくとも 9 倍、少なくとも 10 倍、少なくとも 20 倍、少なくとも 25 倍、少なくとも 50 倍、少なくとも 75 倍、または少なくとも 100 倍高い、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 CDKN2A 遺伝子が、配列番号 1 のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードする、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

サイクリン依存性キナーゼ 2 (CDK2) と関連する疾患または障害を有するヒト対象の処置方法であって、

(i) 前記ヒト対象から得られた生体試料中において、

(a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む p16 タンパク質をコードするヌクレオチド配列を有する、

(b) 1 つ以上の不活性化核酸置換を欠いているサイクリン依存性キナーゼ阻害因子 2A (CDKN2A) 遺伝子、及び／または

(c) p16 タンパク質の存在を同定すること、

(ii) 前記ヒト対象から得られた生体試料中において、

(a) サイクリン E1 (CCNE1) 遺伝子の増幅、及び／または

(b) CCNE1 の対照発現レベルよりも高い CCNE1 の発現レベルを同定すること、ならびに

(iii) CDK2 阻害剤を前記ヒト対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 6】

(i) 前記ヒト対象から得られた生体試料中において、

(a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む p16 タンパク質をコードするヌクレオチド配列

10

20

30

40

50

、

(b) 1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子、及び／または

(c) p16タンパク質の存在を同定すること、

(ii) 前記ヒト対象から得られた生体試料中において、

(a) 前記CCNE1遺伝子の増幅を同定すること、ならびに

(iii) CDK2阻害剤を前記ヒト対象に投与することを含む、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記生体試料中における前記CCNE1の発現レベルが、前記CCNE1の対照発現レベルよりも少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも50倍、少なくとも75倍、または少なくとも100倍高い、請求項5に記載の方法。

10

【請求項8】

前記CDKN2A遺伝子が、配列番号1のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードする、請求項5～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

第2治療剤が、前記CDK2阻害剤と組み合わせて前記ヒト対象に投与される、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項10】

前記第2治療剤が、BCL2阻害剤またはCDK4／6阻害剤である、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

サイクリン依存性キナーゼ2(CDK2)と関連する疾患または障害を有するヒト対象の、CDK2阻害剤に対する応答の予測方法であって、

(i) 前記ヒト対象から得られた生体試料から、

(a) サイクリン依存性キナーゼ阻害因子2A(CDKN2A)遺伝子のヌクレオチド配列、

(b) 1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在、及び／または

30

(c) p16タンパク質の存在を決定すること、ならびに

(ii) 前記ヒト対象から得られた生体試料から、

(a) サイクリンE1(CCNE1)遺伝子のコピー数、及び／または

(b) CCNE1の発現レベルを決定することを含み、

(1)

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子の存在、

(b) 1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在、及び／または

40

(c) p16タンパク質の存在、ならびに

(2) CCNE1遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルによって、前記ヒト対象が前記CDK2阻害剤に応答することになると予測される、前記方法。

【請求項12】

(i) 前記ヒト対象から得られた生体試料から、

(a) CDKN2A遺伝子のヌクレオチド配列及び／または1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在を決定すること、ならびに

(ii) 前記ヒト対象から得られた生体試料から、

(a) CCNE1遺伝子のコピー数を決定することを含み、

50

(1)

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子の存在、及び／または

(b) 1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在、ならびに

(2) CCNE1遺伝子の増幅によって、前記ヒト対象が前記CDK2阻害剤に応答することになると予測される、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記CCNE1遺伝子の前記増幅が、少なくとも3の遺伝子コピー数を含む、請求項1～12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

前記CCNE1遺伝子の前記増幅が、少なくとも5の遺伝子コピー数を含む、請求項1～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

前記CCNE1遺伝子の前記増幅が、少なくとも21の遺伝子コピー数を含む、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

前記CCNE1の対照発現レベルが、あらかじめ設定したカットオフ値である、請求項1～15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項17】

前記CCNE1の対照発現レベルが、前記CDK2阻害剤による処置に応答しなかった1以上の対象から得られた試料（複数可）におけるCCNE1の発現レベルである、請求項1～15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項18】

前記CCNE1の発現レベルが、CCNE1 mRNAの発現レベルである、請求項1～17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】

前記CCNE1の発現レベルが、CCNE1タンパク質の発現レベルである、請求項1～17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項20】

前記CCNE1の発現レベルが、RNAシーケンシング、定量的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、*in situ*ハイブリダイゼーション、核酸アレイまたはRNAシーケンシングによって測定される、請求項18に記載の方法。

【請求項21】

前記CCNE1の発現レベルが、ウェスタンブロット、酵素結合免疫吸着法、または免疫組織化学染色によって測定される、請求項19に記載の方法。

【請求項22】

サイクリン依存性キナーゼ阻害因子2A（CDKN2A）遺伝子及びサイクリンE1（CCNE1）遺伝子の評価方法であって、サイクリン依存性キナーゼ2（CDK2）と関連する疾患または障害を有するヒト対象から得られた生体試料（複数可）から、(i) CDKN2A遺伝子のヌクレオチド配列あるいは1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在、ならびに(ii) 前記CCNE1遺伝子のコピー数を決定することを含む、前記方法。

【請求項23】

サイクリン依存性キナーゼ2（CDK2）と関連する疾患または障害を有するヒト対象の、CDK2阻害剤に対する応答の評価方法であって、

(a) 前記ヒト対象にCDK2阻害剤を投与し、前記ヒト対象が、サイクリンE1（CCNE1）遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有するとこれまでに決定されていること、

(b) 前記ステップ(a)の投与後に前記対象から得られた生体試料中において、配列番

10

20

30

40

50

号 3 のアミノ酸位置 780 に対応するセリンでの網膜芽細胞腫 (Rb) タンパク質のリン酸化レベルを測定することを含み、

配列番号 3 のアミノ酸位置 780 に対応するセリンでの Rb リン酸化の対照レベルと比較した場合、配列番号 3 のアミノ酸位置 780 に対応するセリンでの Rb リン酸化レベルの低下は、前記ヒト対象が前記 CDK2 阻害剤に応答することを示している、前記方法。

【請求項 24】

試料中におけるタンパク質の量の測定方法であって、

(a) サイクリン依存性キナーゼ 2 (CDK2) と関連する疾患または障害を有するヒト対象から得られた生体試料を提供すること、及び

(b) 前記生体試料中における配列番号 3 のアミノ酸位置 780 に対応するセリンでの網膜芽細胞腫 (Rb) タンパク質のリン酸化レベルを測定することを含む、前記方法。

10

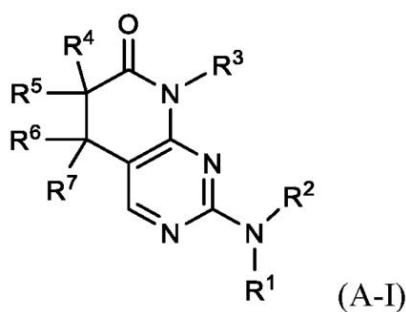
【請求項 25】

前記生体試料が、血液試料または腫瘍生検試料を含む、請求項 23 または 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記 CDK2 阻害剤が、式 (A-I)：

【化 1】



20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R¹ が、H、C₁～6 アルキル、及び C₁～6 ハロアルキルから選択され、

R² が、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～10 シクロアルキル、C₆～10 アリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、C₆～10 アリール-C₁～4 アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、5～10 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキル、C(=O)R^b、C(=O)NR^cR^d、C(=O)OR^a、C(=NR^e)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、S(=O)R^b、S(=O)NR^cR^d、NR^cS(=O)₂R^b、NR^cS(=O)₂NR^cR^d、S(=O)₂R^b、及び S(=O)₂NR^cR^d から選択され、前記 C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～10 シクロアルキル、C₆～10 アリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、C₆～10 アリール-C₁～4 アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び 5～10 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R² A 置換基で場合により置換され、

30

40

各 R^a、R^c、及び R^d が、H、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～10 シクロアルキル、C₆～10 アリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、C₆～10 アリール-C₁～4 アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び 5～10 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから独立して選択され、前記 C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～10 シクロアルキル、C₆～10 アリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～4 アル

50

キル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR²A置換基で場合により置換され、

各R^bが、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR²A置換基で場合により置換され、

各R^eが、H、CN、OH、C₁～4アルキル、及びC₁～4アルコキシから独立して選択され、

各R^fが、H、C₁～4アルキル、及びC₁～4ハロアルキルから独立して選択され、R³が、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR³A置換基で場合により置換され、

R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷が、以下の群(a)または(b)の定義を有し、

群(A)：

R⁴及びR⁵が、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、及びC₃～6シクロアルキルから独立して選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、及びC₃～6シクロアルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換されるか、

あるいは代わりに、R⁴及びR⁵が、それらが結合している炭素原子と共に3、4、5、6、もしくは7員シクロアルキル環または3、4、5、6、もしくは7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換され、

R⁶及びR⁷が、H、D、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、及びC₃～6シクロアルキルから独立して選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、及びC₃～6シクロアルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換されるか、

あるいは代わりに、R⁶及びR⁷が、それらが結合している炭素原子と共に3、4、5、6、もしくは7員シクロアルキル環または3、4、5、6、もしくは7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換され、

群(B)：

R⁴及びR⁵が、H、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、及びC₃～6シクロアルキルから独立して選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、及びC₃～6シクロアルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換されるか、

あるいは代わりに、R⁴及びR⁵が、それらが結合している炭素原子と共に3、4、5、6、もしくは7員シクロアルキル環または3、4、5、6、もしくは7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換され、

R⁶及びR⁷が、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、

10

20

30

40

50

C₁～6ハロアルキル、及びC₃～6シクロアルキルから独立して選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、及びC₃～6シクロアルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換されるか、

あるいは代わりに、R⁶及びR⁷が、それらが結合している炭素原子と共に3、4、5、6、もしくは7員シクロアルキル環または3、4、5、6、もしくは7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換され、

各R^{2A}が、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキル、ORa₁、SRa₁、C(=O)Rb₁、C(=O)NRC₁Rd₁、C(=O)ORa₁、OC(=O)Rb₁、OC(=O)NRC₁Rd₁、NRC₁Rd₁、NRC₁C(=O)Rb₁、NRC₁C(=O)ORb₁、NRC₁C(=O)NRC₁Rd₁、C(=NRe)Rb₁、C(=NRe)NRC₁Rd₁、NRC₁C(=NRe)NRC₁Rd₁、NHORa₁、NRC₁S(=O)Rb₁、NRC₁S(=O)NRC₁Rd₁、S(=O)Rb₁、S(=O)NRC₁Rd₁、NRC₁S(=O)₂Rb₁、NRC₁S(=O)₂NRC₁Rd₁、S(=O)₂Rb₁、S(=O)(=NRf)Rb₁、及びS(=O)₂NRC₁Rd₁から独立して選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{2B}置換基で場合により置換され、

各Ra₁、Rc₁、及びRd₁が、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{2B}置換基で場合により置換され、

各Rb₁が、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{2B}置換基で場合により置換され、

各R^{3A}が、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキル、

10

20

30

40

50

ORa₂、SRa₂、C(=O)Rb₂、C(=O)NRc₂Rd₂、C(=O)ORa₂、OC(=O)Rb₂、OC(=O)NRc₂Rd₂、NRc₂Rd₂、NRc₂C(=O)Rb₂、NRc₂C(=O)ORb₂、NRc₂C(=O)NRc₂Rd₂、C(=NRe)Rb₂、C(=NRe)NRc₂Rd₂、NRc₂C(=NRe)NRc₂Rd₂、NHORa₂、NRc₂S(=O)Rb₂、NRc₂S(=O)NRc₂Rd₂、S(=O)Rb₂、S(=O)NRc₂Rd₂、NRc₂S(=O)₂Rb₂、NRc₂S(=O)₂NRc₂Rd₂、S(=O)₂Rb₂、S(=O)(=NRf)Rb₂、及びS(=O)₂NRc₂Rd₂から独立して選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR³B置換基で場合により置換され、

各Ra₂、Rc₂、及びRd₂が、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR³B置換基で場合により置換され、

各Rb₂が、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR³B置換基で場合により置換され、

各R²B及びR³Bが、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキル、ORa₂₃、SRa₂₃、C(=O)Rb₂₃、C(=O)NRc₂₃Rd₂₃、C(=O)ORa₂₃、OC(=O)Rb₂₃、OC(=O)NRc₂₃Rd₂₃、NRc₂₃Rd₂₃、NRc₂₃C(=O)Rb₂₃、NRc₂₃C(=O)ORb₂₃、NRc₂₃C(=O)NRc₂₃Rd₂₃、C(=NRe)Rb₂₃、C(=NRe)NRc₂₃Rd₂₃、NRc₂₃C(=NRe)NRc₂₃Rd₂₃、NHORa₂₃、NRc₂₃S(=O)Rb₂₃、NRc₂₃S(=O)NRc₂₃Rd₂₃、S(=O)Rb₂₃、S(=O)NRc₂₃Rd₂₃、NRc₂₃S(=O)₂Rb₂₃、NRc₂₃S(=O)₂NRc₂₃Rd₂₃、S(=O)₂Rb₂₃、S(=O)(=NRf)Rb₂₃、及びS(=O)₂NRc₂₃Rd₂₃から独立して選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換され、

各 R^{a23} 、 R^{c23} 、及び R^{d23} が、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^G 置換基で場合により置換され、

10

各 R^{b23} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^G 置換基で場合により置換され、

各 R^G が、 OH 、 NO_2 、 CN 、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、 $C_2 \sim 3$ アルキニル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) アミノ、チオ、 $C_1 \sim 3$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルアミノカルボニルオキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) アミノカルボニルアミノから独立して選択される、請求項 1～25 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

30

【請求項 27】

R^1 が H である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

R^2 が、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル及びフェニルから選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^{2A} 置換基で置換される、請求項 26 または 27 に記載の方法。

【請求項 29】

R^2 が、ピペリジン-4-イル及びフェニルから選択され、その各々が、1つの R^{2A} 置換基で場合により置換される、請求項 26～28 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 30】

少なくとも1つの R^{2A} が、 $S(=O)_2 R^{b1}$ 及び $S(=O)_2 N R^{c1} R^{d1}$ から選択され、 R^{b1} は $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^{c1} 及び R^{d1} は各々、 H 及び $C_1 \sim 3$ アルキルから独立して選択される、請求項 26～29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 31】

R^3 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、その各々が、1つまたは2つの独立して選択される R^{3A} 置換基で場合により置換される、請求項 26～30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

50

R⁴ 及び R⁵ が、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成するか、または R⁴ 及び R⁵ が、独立して C₁～3 アルキルである、請求項 26～31 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 33】

R⁶ 及び R⁷ が各々 H である、請求項 26～32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 34】

R¹ が H であり、

R² が、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから選択され、その各々が、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの独立して選択される R² A 置換基で場合により置換され、

10

R³ が、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから選択され、その各々が、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの独立して選択される R³ A 置換基で場合により置換され、

R⁴ 及び R⁵ が各々、C₁～6 アルキル及び C₁～6 ハロアルキルから独立して選択されるか、

20

または代わりに、R⁴ 及び R⁵ が、それらが結合している炭素原子と共に 3、4、5、もしくは 6 員シクロアルキル環を形成し、

R⁶ 及び R⁷ が各々、H 及び C₁～6 アルキルから独立して選択され、

各 R² A が、ハロ、CN、NO₂、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、OR^a1、SR^a1、C(=O)R^b1、C(=O)NR^c1R^d1、C(=O)OR^a1、OC(=O)R^b1、OC(=O)NR^c1R^d1、NR^c1R^d1、NR^c1C(=O)R^b1、NR^c1C(=O)OR^b1、NR^c1C(=O)NR^c1R^d1、NHOR^a1、NR^c1S(=O)₂R^b1、NR^c1S(=O)₂NR^c1R^d1、S(=O)₂R^b1、及び S(=O)₂NR^c1R^d1 から独立して選択され、

30

各 R^a1、R^c1、及び R^d1 が、H、C₁～6 アルキル、及び C₁～6 ハロアルキルから独立して選択され、

各 R^b1 が、C₁～6 アルキル及び C₁～6 ハロアルキルから独立して選択され、

各 R³ A が、ハロ、CN、NO₂、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、OR^a2、SR^a2、C(=O)R^b2、C(=O)NR^c2R^d2、C(=O)OR^a2、OC(=O)R^b2、OC(=O)NR^c2R^d2、NR^c2R^d2、NR^c2C(=O)R^b2、NR^c2C(=O)OR^b2、NR^c2C(=O)NR^c2R^d2、NHOR^a2、NR^c2S(=O)₂R^b2、NR^c2S(=O)₂NR^c2R^d2、S(=O)₂R^b2、及び S(=O)₂NR^c2R^d2 から独立して選択され、

40

各 R^a2、R^c2、及び R^d2 が、H、C₁～6 アルキル、及び C₁～6 ハロアルキルから独立して選択され、

各 R^b2 が、C₁～6 アルキル及び C₁～6 ハロアルキルから独立して選択される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 35】

R¹ が H であり、

R² が、4～7 員ヘテロシクロアルキル及びフェニルから選択され、その各々が 1 つの R² A 基によって置換され、

R² A が、S(=O)₂R^b1 または S(=O)₂NR^c1R^d1 であり、

50

R^b1 が C₁～3 アルキルであり、
 R^c1 及び R^d1 が各々、H 及び C₁～3 アルキルから独立して選択され、
 R³ が、C₁～6 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R³A 置換基で場合により置換され、
 各 R³A が、H、ハロ、C₁～6 アルキル、及び C₁～6 ハロアルキルから独立して選択され、
 R⁴ 及び R⁵ が各々メチルであるか、
 または R⁴ 及び R⁵ が、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成し、
 R⁶ 及び R⁷ が各々 H である、請求項 26 に記載の方法。

10

【請求項 36】

4-((8-シクロペンチル-6, 6-ジメチル-7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド、
 8-シクロペンチル-6, 6-ジメチル-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(6H)-オン、及び
 6, 6-ジメチル-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-8-フェニル-5, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(6H)-オン、
 8-(1, 1-ジフルオロブタン-2-イル)-6, 6-ジメチル-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(6H)-オン、
 6, 6-ジメチル-8-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(6H)-オン、及び
 6, 6-ジメチル-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-8-(テトラヒドロフラン-3-イル)-5, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(6H)-オン、
 またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 26 に記載の化合物。

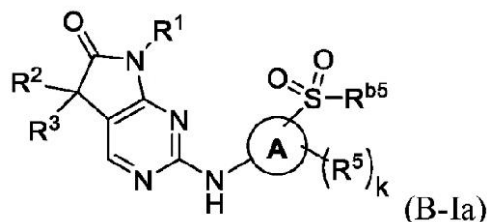
20

30

【請求項 37】

前記 CDK2 阻害剤が、式 (B-Ia) :

【化 2】



40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

k が n-1 であり、

n が、1、2、3、4、5、及び 6 から選択される整数であり、

環部分 A が、3～14 員シクロアルキルまたは 4～14 員ヘテロシクロアルキルであり、
 環部分 A が、前記 3～14 員シクロアルキルまたは 4～14 員ヘテロシクロアルキルの飽和または部分飽和環で式 (B-I) の NH 基に結合して、

R¹ が、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～14 シクロアルキル、6～14 員アリール、4～14 員ヘテロシクロアルキル、5～14 員ヘテロアリール、C₃～14 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、6～

50

1 4 員アリアルール-C₁~4 アルキル、4~1 4 員ヘテロシクロアルキル-C₁~4 アルキル、及び5~1 4 員ヘテロアリアルール-C₁~4 アルキルから選択され、前記C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₁~6 ハロアルキル、C₃~1 4 シクロアルキル、6~1 4 員アリアルール、4~1 4 員ヘテロシクロアルキル、5~1 4 員ヘテロアリアルール、C₃~1 4 シクロアルキル-C₁~4 アルキル、6~1 4 員アリアルール-C₁~4 アルキル、4~1 4 員ヘテロシクロアルキル-C₁~4 アルキル、及び5~1 4 員ヘテロアリアルール-C₁~4 アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの独立して選択されるR⁴置換基によって場合により置換され、

R²及びR³が各々、C₁~6 アルキニル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₃~7 シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、及び5~6 員ヘテロアリアルールから独立して選択され、前記C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₃~7 シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、及び5~6 員ヘテロアリアルールは各々、1つ、2つ、3つ、もしくは4つの独立して選択されるR^G置換基によって場合により置換されるか、

またはR²及びR³が、それらが結合している炭素原子と共に環Bを形成し、環Bが、3~7 員シクロアルキル環または4~7 員ヘテロシクロアルキル環であり、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基によって場合により置換され、

各R⁴が、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₁~6 ハロアルキル、C₃~1 0 シクロアルキル、6~1 0 員アリアルール、4~1 0 員ヘテロシクロアルキル、5~1 0 員ヘテロアリアルール、C₃~1 0 シクロアルキル-C₁~4 アルキル、6~1 0 員アリアルール-C₁~4 アルキル、4~1 0 員ヘテロシクロアルキル-C₁~4 アルキル、5~1 0 員ヘテロアリアルール-C₁~4 アルキル、OR_a⁴、SR_a⁴、NHOR_a⁴、C(O)R_b⁴、C(O)NR_c⁴R_d⁴、C(O)NR_c⁴(OR_a⁴)、C(O)OR_a⁴、OC(O)R_b⁴、OC(O)NR_c⁴R_d⁴、NR_c⁴R_d⁴、NR_c⁴NR_c⁴R_d⁴、NR_c⁴C(O)R_b⁴、NR_c⁴C(O)OR_a⁴、NR_c⁴C(O)NR_c⁴R_d⁴、C(=NRe⁴)R_b⁴、C(=NRe⁴)NR_c⁴R_d⁴、NR_c⁴C(=NRe⁴)NR_c⁴R_d⁴、NR_c⁴C(=NRe⁴)R_b⁴、NR_c⁴S(O)NR_c⁴R_d⁴、NR_c⁴S(O)R_b⁴、NR_c⁴S(O)₂R_b⁴、NR_c⁴S(O)(=NRe⁴)R_b⁴、NR_c⁴S(O)₂NR_c⁴R_d⁴、S(O)R_b⁴、S(O)NR_c⁴R_d⁴、S(O)₂R_b⁴、S(O)₂NR_c⁴R_d⁴、OS(O)(=NRe⁴)R_b⁴、OS(O)₂R_b⁴、S(O)(=NRe⁴)R_b⁴、SF₅、P(O)R_f⁴R_g⁴、OP(O)(OR_h⁴)(OR_i⁴)、P(O)(OR_h⁴)(OR_i⁴)、及びBR_j⁴R_k⁴から独立して選択され、前記C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₁~6 ハロアルキル、C₃~1 0 シクロアルキル、6~1 0 員アリアルール、4~1 0 員ヘテロシクロアルキル、5~1 0 員ヘテロアリアルール、C₃~1 0 シクロアルキル-C₁~4 アルキル、6~1 0 員アリアルール-C₁~4 アルキル、4~1 0 員ヘテロシクロアルキル-C₁~4 アルキル、及び5~1 0 員ヘテロアリアルール-C₁~4 アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{4A}置換基で場合により置換され、

各R⁵が、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₁~6 ハロアルキル、C₃~1 0 シクロアルキル、6~1 0 員アリアルール、4~1 0 員ヘテロシクロアルキル、5~1 0 員ヘテロアリアルール、C₃~1 0 シクロアルキル-C₁~4 アルキル、6~1 0 員アリアルール-C₁~4 アルキル、4~1 0 員ヘテロシクロアルキル-C₁~4 アルキル、5~1 0 員ヘテロアリアルール-C₁~4 アルキル、OR_a⁵、SR_a⁵、NHOR_a⁵、C(O)R_b⁵、C(O)NR_c⁵R_d⁵、C(O)NR_c⁵(OR_a⁵)、C(O)OR_a⁵、OC(O)R_b⁵、OC(O)NR_c⁵R_d⁵、NR_c⁵R_d⁵、NR_c⁵NR_c⁵R_d⁵、NR_c⁵C(O)R_b⁵、NR_c⁵C(O)OR_a⁵、NR_c⁵C(O)NR_c⁵R_d⁵、C(=NRe⁵)R_b⁵、C(=NRe⁵)NR_c⁵R_d⁵、NR_c⁵C(=NRe⁵)NR_c⁵R_d⁵、NR_c⁵C(=NRe⁵)R_b⁵、NR_c⁵S(O)NR_c⁵R_d⁵、NR_c⁵S(O)R_b⁵、NR_c⁵S(O)₂R_b⁵、NR_c⁵S(O)(=NRe⁵)R_b⁵、NR_c⁵S(O)₂NR_c⁵R_d⁵、S(O)R_b⁵、S(O)NR_c⁵R_d⁵、S(O)₂R_b⁵、S(O)₂NR_c⁵R_d⁵、OS(O)(=NRe⁵)R_b⁵、OS(O)₂R_b⁵、S(O)(=NRe⁵)R_b⁵、SF₅、P(O)R_f⁵R_g⁵、OP(O)(OR_h⁵)(OR_i⁵)、P(O)(OR_h⁵)(OR_i⁵)、及びBR_j⁵R_k⁵から独立して選択され、前記C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₁~6 ハロアルキル、C₃~1 0 シクロアルキル、6~1 0 員アリアルール、4~1 0 員ヘテロシクロアルキル、5~1 0 員ヘテロアリアルール、C₃~1 0 シクロアルキル-C₁~4 アルキル、6~1 0 員アリアルール-C₁~4 アルキル、4~1 0 員ヘテロシクロアルキル-C₁~4 アルキル、及び5~1 0 員ヘテロアリアルール-C₁~4 アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{5A}置換基で場合により置換され、

e 5) N R c 5 R d 5、N R c 5 C (=N R e 5) N R c 5 R d 5、N R c 5 C (=N R e 5) R b 5、N R c 5 S (O) N R c 5 R d 5、N R c 5 S (O) R b 5、N R c 5 S (O) 2 R b 5、N R c 5 S (O) (=N R e 5) R b 5、N R c 5 S (O) 2 N R c 5 R d 5、S (O) R b 5、S (O) N R c 5 R d 5、S (O) 2 R b 5、S (O) 2 N R c 5 R d 5、O S (O) (=N R e 5) R b 5、O S (O) 2 R b 5、S (O) (=N R e 5) R b 5、S F 5、P (O) R f 5 R g 5、O P (O) (O R h 5) (O R i 5)、P (O) (O R h 5) (O R i 5)、及び B R j 5 R k 5 から独立して選択され、前記 C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキニル、C 1 ~ 6 ハロアルキル、C 3 ~ 10 シクロアルキル、6 ~ 10 員アリール、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、C 3 ~ 10 シクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、6 ~ 10 員アリール - C 1 ~ 4 アルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、及び 5 ~ 10 員ヘテロアリール - C 1 ~ 4 アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R 5 A 置換基で場合により置換され、

各 R 4 A が、H、D、ハロ、CN、NO 2、C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキニル、C 1 ~ 6 ハロアルキル、C 3 ~ 7 シクロアルキル、フェニル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、C 3 ~ 7 シクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、フェニル - C 1 ~ 4 アルキル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール - C 1 ~ 4 アルキル、O R a 4 1、S R a 4 1、N H O R a 4 1、C (O) R b 4 1、C (O) N R c 4 1 R d 4 1、C (O) N R c 4 1 (O R a 4 1)、C (O) O R a 4 1、O C (O) R b 4 1、O C (O) N R c 4 1 R d 4 1、N R c 4 1 R d 4 1、N R c 4 1 N R c 4 1 R d 4 1、N R c 4 1 C (O) R b 4 1、N R c 4 1 C (O) O R a 4 1、N R c 4 1 C (O) N R c 4 1 R d 4 1、C (=N R e 4 1) R b 4 1、C (=N R e 4 1) N R c 4 1 R d 4 1、N R c 4 1 C (=N R e 4 1) N R c 4 1 R d 4 1、N R c 4 1 C (=N R e 4 1) R b 4 1、N R c 4 1 S (O) N R c 4 1 R d 4 1、N R c 4 1 S (O) R b 4 1、N R c 4 1 S (O) 2 R b 4 1、N R c 4 1 S (O) (=N R e 4 1) R b 4 1、N R c 4 1 S (O) 2 N R c 4 1 R d 4 1、S (O) R b 4 1、S (O) N R c 4 1 R d 4 1、S (O) 2 R b 4 1、S (O) 2 N R c 4 1 R d 4 1、O S (O) (=N R e 4 1) R b 4 1、O S (O) 2 R b 4 1、S (O) (=N R e 4 1) R b 4 1、S F 5、P (O) R f 4 1 R g 4 1、O P (O) (O R h 4 1) (O R i 4 1)、P (O) (O R h 4 1) (O R i 4 1)、及び B R j 4 1 R k 4 1 から独立して選択され、前記 C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキニル、C 1 ~ 6 ハロアルキル、C 3 ~ 7 シクロアルキル、フェニル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、C 3 ~ 7 シクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、フェニル - C 1 ~ 4 アルキル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、及び 5 ~ 6 員ヘテロアリール - C 1 ~ 4 アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R 4 B 置換基で場合により置換され、

各 R 4 B が、H、D、ハロ、CN、NO 2、C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキニル、C 1 ~ 6 ハロアルキル、C 3 ~ 7 シクロアルキル、フェニル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、C 3 ~ 7 シクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、フェニル - C 1 ~ 4 アルキル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール - C 1 ~ 4 アルキル、O R a 4 2、S R a 4 2、N H O R a 4 2、C (O) R b 4 2、C (O) N R c 4 2 R d 4 2、C (O) N R c 4 2 (O R a 4 2)、C (O) O R a 4 2、O C (O) R b 4 2、O C (O) N R c 4 2 R d 4 2、N R c 4 2 R d 4 2、N R c 4 2 N R c 4 2 R d 4 2、N R c 4 2 C (O) R b 4 2、N R c 4 2 C (O) O R a 4 2、N R c 4 2 C (O) N R c 4 2 R d 4 2、C (=N R e 4 2) R b 4 2、C (=N R e 4 2) N R c 4 2 R d 4 2、N R c 4 2 C (=N R e 4 2) N R c 4 2 R d 4 2、N R c 4 2 C (=N R e 4 2) R b 4 2、N R c 4 2 S (O) N R c 4 2 R d 4 2、N R c 4 2 S (O) R b 4 2、N R c 4 2 S (O) 2 R b 4 2、N R c 4 2 S (O) (=N R e 4 2) R b 4 2、N R c 4 2 S (O) 2 N R c 4 2 R d 4 2、S (O) R b 4 2、S (O) N R c 4 2 R d 4 2、S (O) 2 R b 4 2、S (O) 2 N R c 4

10

20

30

40

50

2 R d 4 2、O S (O) (=N R e 4 2) R b 4 2、O S (O) 2 R b 4 2、S (O) (=N R e 4 2) R b 4 2、S F 5、P (O) R f 4 2 R g 4 2、O P (O) (O R h 4 2) (O R i 4 2)、P (O) (O R h 4 2) (O R i 4 2)、及びB R j 4 2 R k 4 2から独立して選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR_G置換基で場合により置換され、

各R^{5A}が、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキル、O R a 5 1、S R a 5 1、N H O R a 5 1、C (O) R b 5 1、C (O) N R c 5 1 R d 5 1、C (O) N R c 5 1 (O R a 5 1)、C (O) O R a 5 1、O C (O) R b 5 1、O C (O) N R c 5 1 R d 5 1、N R c 5 1 R d 5 1、N R c 5 1 N R c 5 1 R d 5 1、N R c 5 1 C (O) R b 5 1、N R c 5 1 C (O) O R a 5 1、N R c 5 1 C (O) N R c 5 1 R d 5 1、C (=N R e 5 1) R b 5 1、C (=N R e 5 1) N R c 5 1 R d 5 1、N R c 5 1 C (=N R e 5 1) N R c 5 1 R d 5 1、N R c 5 1 C (=N R e 5 1) R b 5 1、N R c 5 1 S (O) N R c 5 1 R d 5 1、N R c 5 1 S (O) R b 5 1、N R c 5 1 S (O) 2 R b 5 1、N R c 5 1 S (O) (=N R e 5 1) R b 5 1、N R c 5 1 S (O) 2 N R c 5 1 R d 5 1、S (O) R b 5 1、S (O) N R c 5 1 R d 5 1、S (O) 2 R b 5 1、S (O) 2 N R c 5 1 R d 5 1、O S (O) (=N R e 5 1) R b 5 1、O S (O) 2 R b 5 1、S (O) (=N R e 5 1) R b 5 1、S F 5、P (O) R f 5 1 R g 5 1、O P (O) (O R h 5 1) (O R i 5 1)、P (O) (O R h 5 1) (O R i 5 1)、及びB R j 5 1 R k 5 1から独立して選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{5B}置換基で場合により置換され、

各R^{5B}が、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキル、O R a 5 2、S R a 5 2、N H O R a 5 2、C (O) R b 5 2、C (O) N R c 5 2 R d 5 2、C (O) N R c 5 2 (O R a 5 2)、C (O) O R a 5 2、O C (O) R b 5 2、O C (O) N R c 5 2 R d 5 2、N R c 5 2 R d 5 2、N R c 5 2 N R c 5 2 R d 5 2、N R c 5 2 C (O) R b 5 2、N R c 5 2 C (O) O R a 5 2、N R c 5 2 C (O) N R c 5 2 R d 5 2、C (=N R e 5 2) R b 5 2、C (=N R e 5 2) N R c 5 2 R d 5 2、N R c 5 2 C (=N R e 5 2) N R c 5 2 R d 5 2、N R c 5 2 C (=N R e 5 2) R b 5 2、N R c 5 2 S (O) N R c 5 2 R d 5 2、N R c 5 2 S (O) R b 5 2、N R c 5 2 S (O) 2 R b 5 2、N R c 5 2 S (O) (=N R e 5 2) R b 5 2、N R c 5 2 S (O) 2 N R c 5 2 R d 5 2、S (O) R b 5 2、S (O) N R c 5 2 R d 5 2、S (O) 2 R b 5 2、S (O) 2 N R c 5 2 R d 5 2、O S (O) (=N R e 5 2) R b 5 2、O S (O) 2 R b 5 2、S (O) (=N R e 5 2) R b 5 2、S F 5、P (O) R f 5 2 R g 5 2、O P (O) (O R h 5 2) (O R i 5 2)、P (O) (O R h 5 2) (O R i 5 2)、及びB R j 5 2 R k 5 2から独立して選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル

10

20

30

40

50

、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換され、

各R^a₄、R^c₄、及びR^d₄が、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{4A}置換基で場合により置換されるか、あるいは、同じN原子に結合したいずれかのR^c₄及びR^d₄が、それらが結合している前記N原子と共に5もしくは6員ヘテロアリールまたは4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記5または6員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキル基は各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{4A}置換基で場合により置換され、

各R^b₄が、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{4A}置換基で場合により置換され、

各R^e₄が、H、OH、CN、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^f₄及びR^g₄が、H、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^h₄及びRⁱ₄が、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^j₄及びR^k₄が、OH、C₁～6アルコキシ、及びC₁～6ハロアルコキシから独立して選択されるか、

または同じB原子に結合したいずれかのR^j₄及びR^k₄が、それらが結合している前記B原子と共に、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択される1つ

10

20

30

40

50

、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換される5もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a41} 、 R^{c41} 、及び R^{d41} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^{4B} 置換基で場合により置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合したいずれかの R^{c41} 及び R^{d41} が、それらが結合している前記N原子と共に5もしくは6員ヘテロアリールまたは4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記5または6員ヘテロアリール及び4～7員ヘテロシクロアルキル基は各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^{4B} 置換基で場合により置換され、

各 R^{b41} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^{4B} 置換基で場合により置換され、

各 R^{e41} が、H、OH、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、

各 R^{f41} 及び R^{g41} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、

各 R^{h41} 及び R^{i41} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、

各 R^{j41} 及び R^{k41} が、OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシから独立して選択されるか、

または同じB原子に結合したいずれかの R^{j41} 及び R^{k41} が、それらが結合している前記B原子と共に、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換される5もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a42} 、 R^{c42} 、及び R^{d42} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim$

4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから独立して選択され、前記 C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^G置換基で場合により置換されるか、

あるいは、同じ N 原子に結合したいずれかの R^c_{4 2} 及び R^d_{4 2} が、それらが結合している前記 N 原子と共に5もしくは6 員ヘテロアリールまたは4～7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記5または6 員ヘテロアリール及び4～7 員ヘテロシクロアルキル基は各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^G置換基で場合により置換され、

各 R^b_{4 2} が、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^G置換基で場合により置換され、

各 R^e_{4 2} が、H、OH、CN、C₁～6 アルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 ハロアルキル、C₁～6 ハロアルコキシ、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから独立して選択され、

各 R^f_{4 2} 及び R^g_{4 2} が、H、C₁～6 アルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 ハロアルキル、C₁～6 ハロアルコキシ、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから独立して選択され、

各 R^h_{4 2} 及び Rⁱ_{4 2} が、H、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから独立して選択され、

各 R^j_{4 2} 及び R^k_{4 2} が、OH、C₁～6 アルコキシ、及び C₁～6 ハロアルコキシから独立して選択されるか、

または同じ B 原子に結合したいずれかの R^j_{4 2} 及び R^k_{4 2} が、それらが結合している前記 B 原子と共に、C₁～6 アルキル及び C₁～6 ハロアルキルから独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換される5もしくは6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^a₅、R^c₅、及び R^d₅ が、H、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～10 シクロアルキル、6～10 員アリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、6～10 員アリール-C₁～4 アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び5～10 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから独立して選択され、前記 C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～10 シクロアルキル、6～10 員アリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～

10

20

30

40

50

4 アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{5A}置換基で場合により置換されるか、あるいは、同じN原子に結合したいずれかのR^{c5}及びR^{d5}が、それらが結合している前記N原子と共に5もしくは6員ヘテロアリールまたは4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記5または6員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキル基は各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{5A}置換基で場合により置換され、

各R^{b5}が、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{5A}置換基で場合により置換され、

各R^{e5}が、H、OH、CN、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^{f5}及びR^{g5}が、H、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^{h5}及びRⁱ⁵が、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^{j5}及びR^{k5}が、OH、C₁～6アルコキシ、及びC₁～6ハロアルコキシから独立して選択されるか、

または同じB原子に結合したいずれかのR^{j5}及びR^{k5}が、それらが結合している前記B原子と共に、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換される5もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a51}、R^{c51}、及びR^{d51}が、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{5B}置換基で場合により置換されるか、

10

20

30

40

50

あるいは、同じ N 原子に結合したいずれかの R c 5 1 及び R d 5 1 が、それらが結合している前記 N 原子と共に 5 もしくは 6 員ヘテロアリールまたは 4～7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記 5 または 6 員ヘテロアリール及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル基は各々、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの独立して選択される R 5 B 置換基で場合により置換され、

各 R b 5 1 が、C 1～6 アルキル、C 1～6 ハロアルキル、C 2～6 アルケニル、C 2～6 アルキニル、C 3～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C 3～7 シクロアルキル-C 1～4 アルキル、フェニル-C 1～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C 1～4 アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール-C 1～4 アルキルから独立して選択され、その各々が、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの独立して選択される R 5 B 置換基で場合により置換され、

各 R e 5 1 が、H、OH、CN、C 1～6 アルキル、C 1～6 アルコキシ、C 1～6 ハロアルキル、C 1～6 ハロアルコキシ、C 2～6 アルケニル、C 2～6 アルキニル、C 3～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C 3～7 シクロアルキル-C 1～4 アルキル、フェニル-C 1～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C 1～4 アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール-C 1～4 アルキルから独立して選択され、

各 R f 5 1 及び R g 5 1 が、H、C 1～6 アルキル、C 1～6 アルコキシ、C 1～6 ハロアルキル、C 1～6 ハロアルコキシ、C 2～6 アルケニル、C 2～6 アルキニル、C 3～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C 3～7 シクロアルキル-C 1～4 アルキル、フェニル-C 1～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C 1～4 アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール-C 1～4 アルキルから独立して選択され、

各 R h 5 1 及び R i 5 1 が、H、C 1～6 アルキル、C 1～6 ハロアルキル、C 2～6 アルケニル、C 2～6 アルキニル、C 3～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C 3～7 シクロアルキル-C 1～4 アルキル、フェニル-C 1～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C 1～4 アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール-C 1～4 アルキルから独立して選択され、

各 R j 5 1 及び R k 5 1 が、OH、C 1～6 アルコキシ、及び C 1～6 ハロアルコキシから独立して選択されるか、

または同じ B 原子に結合したいずれかの R j 5 1 及び R k 5 1 が、それらが結合している前記 B 原子と共に、C 1～6 アルキル及び C 1～6 ハロアルキルから独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、もしくは 4 つの置換基で場合により置換される 5 もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R a 5 2、R c 5 2、及び R d 5 2 が、H、C 1～6 アルキル、C 1～6 ハロアルキル、C 2～6 アルケニル、C 2～6 アルキニル、C 3～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C 3～7 シクロアルキル-C 1～4 アルキル、フェニル-C 1～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C 1～4 アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール-C 1～4 アルキルから独立して選択され、前記 C 1～6 アルキル、C 2～6 アルケニル、C 2～6 アルキニル、C 1～6 ハロアルキル、C 3～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C 3～7 シクロアルキル-C 1～4 アルキル、フェニル-C 1～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C 1～4 アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール-C 1～4 アルキルは各々、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの独立して選択される R G 置換基で場合により置換されるか、

あるいは、同じ N 原子に結合したいずれかの R c 5 2 及び R d 5 2 が、それらが結合している前記 N 原子と共に 5 もしくは 6 員ヘテロアリールまたは 4～7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記 5 または 6 員ヘテロアリール及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル基は各々、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの独立して選択される R G 置換基で場合により置換され、

10

20

30

40

50

各 R^b 5 2 が、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または 4つの独立して選択される R^G 置換基で場合により置換され、

各 R^e 5 2 が、H、OH、CN、C₁～6 アルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 ハロアルキル、C₁～6 ハロアルコキシ、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから独立して選択され、

各 R^f 5 2 及び R^g 5 2 が、H、C₁～6 アルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 ハロアルキル、C₁～6 ハロアルコキシ、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから独立して選択され、

各 R^h 5 2 及び Rⁱ 5 2 が、H、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから独立して選択され、

各 R^j 5 2 及び R^k 5 2 が、OH、C₁～6 アルコキシ、及び C₁～6 ハロアルコキシから独立して選択されるか、

または同じ B 原子に結合したいずれかの R^j 5 2 及び R^k 5 2 が、それらが結合している前記 B 原子と共に、C₁～6 アルキル及び C₁～6 ハロアルキルから独立して選択される 1つ、2つ、3つ、もしくは 4つの置換基で場合により置換される 5もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^G が、H、D、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～3 アルキル、C₂～3 アルケニル、C₂～3 アルキニル、C₁～3 ハロアルキル、シアノ-C₁～3 アルキル、HO-C₁～3 アルキル、C₁～3 アルコキシ-C₁～3 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、C₁～3 アルコキシ、C₁～3 ハロアルコキシ、アミノ、C₁～3 アルキルアミノ、ジ(C₁～3 アルキル)アミノ、チオ、C₁～3 アルキルチオ、C₁～3 アルキルスルフィニル、C₁～3 アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～3 アルキルカルバミル、ジ(C₁～3 アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～3 アルキルカルボニル、C₁～3 アルコキシカルボニル、C₁～3 アルキルカルボニルオキシ、C₁～3 アルキルカルボニルアミノ、C₁～3 アルコキシカルボニルアミノ、C₁～3 アルキルアミノカルボニルオキシ、C₁～3 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～3 アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～3 アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～3 アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁～3 アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～3 アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁～3 アルキル)アミノカルボニルアミノから独立して選択される、請求項 1～25 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 38】

R¹ が、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～10 シクロアルキル、6～10 員アリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、6～10 員アリール-C₁～4 アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び 5～10 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または 6つの独

10

20

30

40

50

立して選択される R⁴ 置換基によって場合により置換される、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

各 R⁴ が、ハロ、CN、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、OR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、及び S(O)₂NR^{c4}R^{d4} から独立して選択され、前記 C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、及び C₁～6 ハロアルキルは各々、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの独立して選択される R⁴ A 置換基で場合により置換される、請求項 37 または 38 に記載の方法。

10

【請求項 40】

各 R⁵ が、ハロ及び C₁～6 アルキルから独立して選択される、請求項 37～39 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 41】

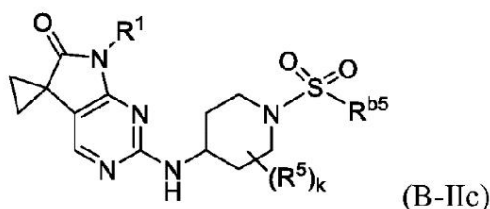
R^{b5} が、C₁～6 アルキル、C₃～6 シクロアルキル、フェニル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、その各々が、ハロ、C₁～6 アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1 つまたは 2 つの R⁵ A 置換基によって場合により置換され、前記 4～6 員ヘテロシクロアルキルが、C₁～3 アルキルから独立して選択される 1 つまたは 2 つの R⁵ B 置換基によって場合により置換される、請求項 37～40 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 42】

前記化合物が、式 (B-I Ic) :

【化 3】



30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、k が n-1 である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 43】

k が n-1 であり、

n が、1 及び 2 から選択される整数であり、

環部分 A が、単環式 4～6 員ヘテロシクロアルキルであり、

R¹ が、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～10 シクロアルキル、フェニル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、6～10 員アリール-C₁～4 アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び 5～10 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから選択され、前記 C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～10 シクロアルキル、フェニル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、6～10 員アリール-C₁～4 アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び 5～10 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルは各々、1 つ、2 つ、または 3 つの独立して選択される R⁴ 置換基によって場合により置換され、

40

R² 及び R³ が、それらが結合している炭素原子と共に環 B を形成し、

環 B が 3～7 員シクロアルキル環であり、

50

各 R⁴ が、H、ハロ、CN、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～4 シクロアルキル、OR^a₄、C(O)R^b₄、C(O)NR^c₄R^d₄、C(O)OR^a₄、OC(O)R^b₄、OC(O)NR^c₄R^d₄、NR^c₄R^d₄、NR^c₄C(O)R^b₄、NR^c₄C(O)OR^a₄、NR^c₄C(O)NR^c₄R^d₄、NR^c₄S(O)₂R^b₄、NR^c₄S(O)₂NR^c₄R^d₄、S(O)₂R^b₄、及び S(O)₂NR^c₄R^d₄ から独立して選択され、

各 R⁵ が、H、ハロ、CN、C₁～3 アルキル、及び C₁～3 ハロアルキルから独立して選択され、

各 R^{5A} が、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキル、OR^a₅₁、C(O)R^b₅₁、C(O)NR^c₅₁R^d₅₁C(O)OR^a₅₁、OC(O)R^b₅₁、OC(O)NR^c₅₁R^d₅₁、NR^c₅₁R^d₅₁、NR^c₅₁C(O)R^b₅₁、NR^c₅₁C(O)OR^a₅₁、NR^c₅₁C(O)NR^c₅₁R^d₅₁、NR^c₅₁S(O)₂R^b₅₁、NR^c₅₁S(O)₂NR^c₅₁R^d₅₁、S(O)₂R^b₅₁、及び S(O)₂NR^c₅₁R^d₅₁ から独立して選択され、前記 C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または 4つの独立して選択される R^{5B} 置換基で場合により置換され、

各 R^{5B} が、H、ハロ、CN、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～3 アルキル、C₂～3 アルケニル、C₂～3 アルキニル、C₁～3 ハロアルキル、シアノ-C₁～3 アルキル、HO-C₁～3 アルキル、C₁～3 アルコキシ-C₁～3 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、C₁～3 アルコキシ、C₁～3 ハロアルコキシ、アミノ、C₁～3 アルキルアミノ、ジ(C₁～3 アルキル)アミノ、チオ、C₁～3 アルキルチオ、C₁～3 アルキルスルフィニル、C₁～3 アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～3 アルキルカルバミル、ジ(C₁～3 アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～3 アルキルカルボニル、C₁～3 アルコキシカルボニル、C₁～3 アルキルカルボニルオキシ、C₁～3 アルキルカルボニルアミノ、C₁～3 アルコキシカルボニルアミノ、C₁～3 アルキルアミノカルボニルオキシ、C₁～3 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～3 アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～3 アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～3 アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁～3 アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～3 アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁～3 アルキル)アミノカルボニルアミノから独立して選択され、

各 R^a₄、R^c₄、及び R^d₄ が、H、C₁～6 アルキル、及び C₁～6 ハロアルキルから独立して選択され、

各 R^b₅ が、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～10 シクロアルキル、6～10 員アリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、6～10 員アリール-C₁～4 アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び 5～10 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または 4つの独立して選択される R^{5A} 置換基で場合により置換され、

各 R^a₅₁、R^c₅₁、及び R^d₅₁ が、H、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～

10

20

30

40

50

4 アルキル、フェニル-C₁~4 アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル-C₁~4 アルキル、及び5~6 員ヘテロアリール-C₁~4 アルキルから独立して選択され、前記 C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₁~6 ハロアルキル、C₃~7 シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、C₃~7 シクロアルキル-C₁~4 アルキル、フェニル-C₁~4 アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル-C₁~4 アルキル、及び5~6 員ヘテロアリール-C₁~4 アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R⁵B 置換基で場合により置換され、

各 R^b5₁ が、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₃~7 シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、C₃~7 シクロアルキル-C₁~4 アルキル、フェニル-C₁~4 アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル-C₁~4 アルキル、及び5~6 員ヘテロアリール-C₁~4 アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R⁵B 置換基で場合により置換される、請求項 37 に記載の方法。

10

【請求項 44】

k が n-1 であり、

n が、1 または 2 であり、

環部分 A が、4~6 員ヘテロシクロアルキルであり、

R¹ が、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₃~10 シクロアルキル、6~10 員アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃~10 シクロアルキル-C₁~4 アルキル、6~10 員アリール-C₁~4 アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁~4 アルキル、及び5~10 員ヘテロアリール-C₁~4 アルキルから選択され、その各々が、1つ、2つ、または3つの独立して選択される R⁴ 置換基によって場合により置換され、

20

各 R⁴ が、ハロ、CN、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、OR^a4、及び NR^c4 R^d4 から独立して選択され、

各 R^a4、R^c4、及び R^d4 が、H 及び C₁~6 アルキルから独立して選択され、

R² 及び R³ が、それらが結合している炭素原子と共に環 B を形成し、

環 B が 3~4 員シクロアルキル環であり、

30

各 R⁵ が、ハロ、C₁~3 アルキル、C₁~3 ハロアルキル、OR^a5、及び NR^c5 R^d5 から独立して選択され、

各 R^a5、R^c5、及び R^d5 が、H 及び C₁~6 アルキルから独立して選択され、

R^b5 が、C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₁~6 ハロアルキル、C₃~7 シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、C₃~7 シクロアルキル-C₁~4 アルキル、フェニル-C₁~4 アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル-C₁~4 アルキル、及び5~6 員ヘテロアリール-C₁~4 アルキルから選択され、その各々が、1つまたは2つの独立して選択される R⁵A 置換基で場合により置換され、

各 R⁵A が、ハロ、CN、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₃~7 シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、OR^a5₁、SR^a5₁、C(O)R^b5₁、C(O)NR^c5₁R^d5₁、C(O)OR^a5₁、OC(O)R^b5₁、OC(O)NR^c5₁R^d5₁、NR^c5₁R^d5₁、NR^c5₁C(O)R^b5₁、NR^c5₁C(O)OR^a5₁、NR^c5₁C(O)NR^c5₁R^d5₁、NR^c5₁S(O)₂R^b5₁、NR^c5₁S(O)₂NR^c5₁R^d5₁、S(O)₂R^b5₁、及び S(O)₂NR^c5₁R^d5₁ から独立して選択され、前記 C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₃~7 シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、及び5~6 員ヘテロアリールは各々、1つまたは2つの独立して選択される R⁵B 置換基で場合により置換され、

40

各 R^a5₁、R^c5₁、及び R^d5₁ が、H、C₁~6 アルキル、及び C₁~6 ハロアル

50

キルから独立して選択され、前記 C₁～6 アルキル及び C₁～6 ハロアルキルは各々、1 つまたは 2 つの独立して選択される R⁵B 置換基で場合により置換され、各 R^b5₁ が、C₁～6 アルキル及び C₁～6 ハロアルキルから独立して選択され、その各々が、1 つまたは 2 つの独立して選択される R⁵B 置換基で場合により置換され、各 R⁵B が、ハロ、CN、C₁～6 アルキル、及び C₁～6 ハロアルキルから独立して選択される、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 45】

k が n-1 であり、

n が、1 または 2 であり、

環部分 A がピペリジン環であり、

R¹ が、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～7 シクロアルキル、C₃～7 シクロアルキル、C₃～7 シクロアルキル-C₁～3 アルキル、フェニル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルから選択され、その各々が、1 つまたは 2 つの独立して選択される R⁴ 置換基によって場合により置換され、

各 R⁴ が、ハロ、OH、C₁～3 アルキル、及び C₁～3 アルコキシから独立して選択され、

R² 及び R³ が、それらが結合している炭素原子と共に環 B を形成し、

環 B が 3～4 員シクロアルキル環であり、

各 R⁵ が、ハロ及び C₁～3 アルキルから独立して選択され、

R^b5₁ が、C₁～6 アルキル、C₃～6 シクロアルキル、フェニル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルから選択され、その各々が、ハロ、C₁～6 アルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1 つまたは 2 つの R⁵A 置換基によって場合により置換され、前記 4～6 員ヘテロシクロアルキルが、C₁～3 アルキルから独立して選択される 1 つまたは 2 つの R⁵B 置換基によって場合により置換される、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 46】

7'-シクロペンチル-2'-((2-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-(7'H)-オン、

7'-シクロペンチル-2'-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-(7'H)-オン、

7'-シクロペンチル-2'-((1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-(7'H)-オン、

7'-シクロペンチル-2'-((1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-(7'H)-オン、

7'-シクロペンチル-2'-((1-(ピリジン-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-(7'H)-オン、

2'-((1-((4-クロロフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-7'-シクロペンチルスピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-(7'H)-オン、

7'-シクロペンチル-2'-((1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-(7'H)-オン、

7'-((2-メチルシクロペンチル)-2'-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-(7'H)-オン、

10

20

30

40

50

2' - ((1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 7' - (オトリル) スピロ [シクロプロパン - 1, 5' - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' (7' H) - オン、

7' - (1, 1 - ジフルオロブタン - 2 - イル) - 2' - ((1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) スピロ [シクロプロパン - 1, 5' - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' (7' H) - オン、

7' - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2' - ((1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) スピロ [シクロプロパン - 1, 5' - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' (7' H) - オン、

7' - ((1 R, 3 R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2' - ((1 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) スピロ [シクロプロパン - 1, 5' - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' (7' H) - オン、

2' - ((1 - ((6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 7' - ((1 R, 3 R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル) スピロ [シクロプロパン - 1, 5' - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' (7' H) - オン、

(S) - 2' - ((1 - ((1 H - イミダゾール - 2 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 7' - (1 - シクロプロピルエチル) スピロ [シクロプロパン - 1, 5' - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' (7' H) - オン、

(S) - 7' - (1 - シクロプロピルエチル) - 2' - ((1 - ((6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) スピロ [シクロプロパン - 1, 5' - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' (7' H) - オン、

(S) - 7' - (1 - シクロプロピルエチル) - 2' - ((1 - ((1 - (1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) スピロ [シクロプロパン - 1, 5' - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' (7' H) - オン、

2' - ((1 - ((1 H - イミダゾール - 2 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 7' - ((トランス) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロペンチル) スピロ [シクロプロパン - 1, 5' - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' (7' H) - オン、

2' - ((1 - ((1 H - イミダゾール - 2 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 7' - (7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) スピロ [シクロプロパン - 1, 5' - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' (7' H) - オン、及び

7' - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 2' - ((1 - ((1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) スピロ [シクロプロパン - 1, 5' - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' (7' H) - オン、

またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 37 に記載の化合物。

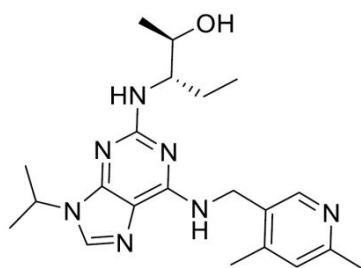
【請求項 47】

前記 CDK 2 阻害剤が、8 - ((1 R, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - ((1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン、ジナシクリブ、アルボシクリブ、セリシクリブ、ロニシクリブ、ミルシクリブ、アベマシクリブ及びトリラシクリブ、またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

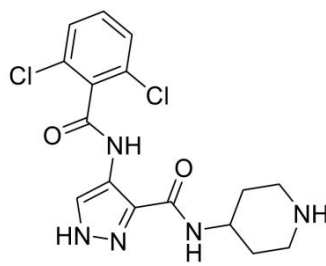
【請求項 48】

前記 CDK 2 阻害剤が、以下の化合物：

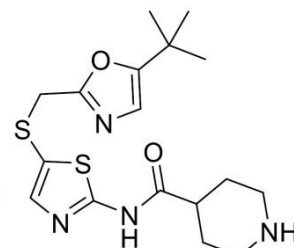
【化 4】



CYC065

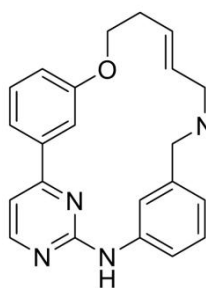


AT7519

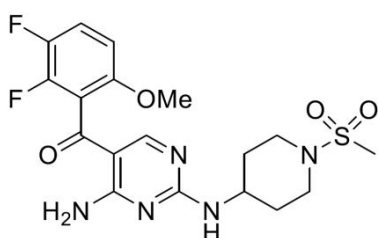


BMS-387032/SNS032

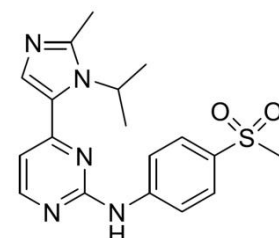
10



TG02

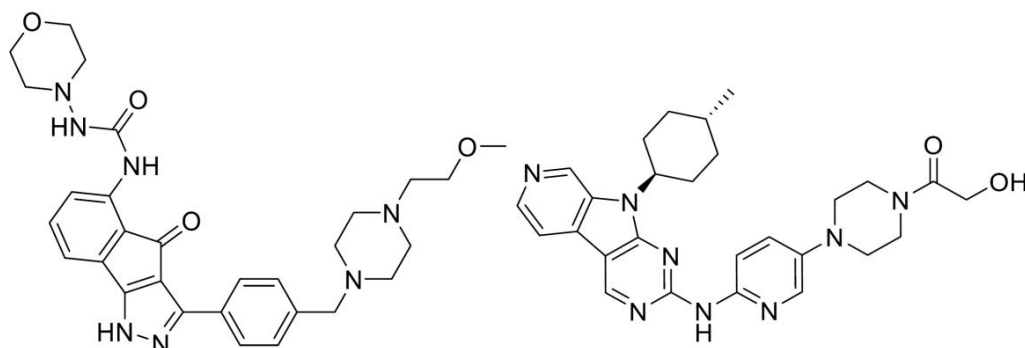


R547

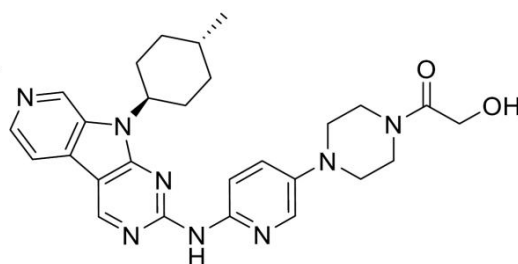


AZD5438

20

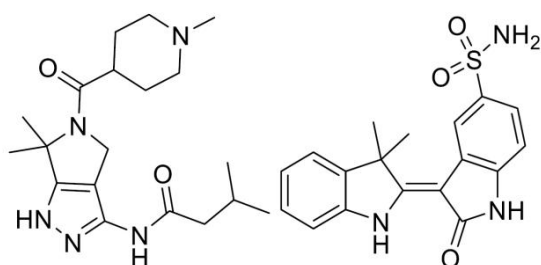


RGB-286638

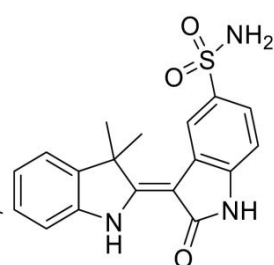


AMG925

30

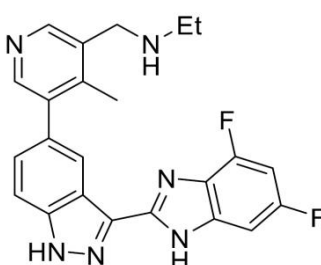


PHA-793887



ZK-304709

及び



AG-24322

40

のうち1つ、またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項1～25のいずれか1項に記載の方法。

【請求項49】

CDK2と関連する前記疾患または障害ががんである、請求項1～48のいずれか1項に記載の方法。

【請求項50】

前記がんが、肺扁平上皮癌、肺腺癌、膵臓腺癌、浸潤性乳癌、子宮癌肉腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、胃腺癌、食道癌、膀胱尿路上皮癌、中皮腫、または肉腫である、請求項49に記載の方法。

50

【請求項 5 1】

前記がんが、肺腺癌、浸潤性乳癌、子宮癌肉腫、卵巢漿液性嚢胞腺癌、または胃腺癌である、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記がんが、腺癌、癌腫、または嚢胞腺癌である、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記がんが、子宮癌、卵巢癌、胃癌、食道癌、肺癌、膀胱癌、膵臓癌、または乳癌である、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記がんが、卵巢癌、子宮癌肉腫、または乳癌である、請求項 4 9 に記載の方法。

10

【請求項 5 5】

前記がんが p 2 7 不活性化を含む、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記がんが、N - m y c 増幅神経芽細胞腫、K - R a s 変異体肺癌、または F B W 7 変異及び C C N E 1 過剰発現を有するがんである、請求項 4 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、2 0 1 9 年 2 月 1 5 日出願の米国仮特許出願第 6 2 / 8 0 6 , 2 6 5 号の利益を主張し、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

20

【0 0 0 2】

配列表

本出願は、A S C I I 形式で電子的に提出された配列表を含有し、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。2 0 2 0 年 1 月 2 3 日に作成された A S C I I コピーは、2 0 4 4 3 - 0 5 8 8 W O 1 _ S L . t x t という名称で、1 5 , 8 6 5 バイトのサイズである。

【0 0 0 3】

本発明は一般に、バイオマーカー及びがんに関する。

【背景技術】

30

【0 0 0 4】

サイクリン依存性キナーゼ（「C D K」）は、セリン／スレオニンキナーゼのファミリーである。サイクリンとして知られる調節サブユニットとヘテロ二量体化した C D K が完全に活性化されると、これらは細胞周期及び細胞分裂の背後にある駆動力になる。無制御な増殖はがん細胞の顕著な特徴であり、C D K 機能の誤調節は多くの腫瘍において高頻度で発生する。C D K 2 及び C D K 4 が特に興味深いのは、それらの活性が多種多様なヒトのがんにおいて頻繁に調節不全になるためである。したがって、C D K は、がん細胞の C D K と特異的に結合してその活性を阻害し得るために治療剤として機能し得る化合物の設計及び開発の魅力的な標的として認識されている。強力かつ高度に選択的な C D K 4 / 6 阻害剤であるパルボシクリブ、アベマシクリブ、及びリボシクリブが開発されていて、E R + 進行性乳房腫瘍の処置のために米国食品医薬品局（「F D A」）によって認可されている。多大な努力にもかかわらず、これまで C D K 2 を標的とする F D A 認可の薬剤は存在していない。C D K 2 の酵素及び／または発がん活性を確実に報告するバイオマーカーの欠如によって、先進的な発見及び最適化を目的とした効果的な標的関連アッセイの開発が妨げられてきた。C D K 2 を標的とした抗がん療法の開発及び評価のための迅速かつ効果的な手段を提供するために、C D K 2 を媒介する発がんのバイオマーカーを同定する明確な必要性がある。

40

【発明の概要】

【0 0 0 5】

本発明は、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 2 A（「C D K N 2 A」、 「p 1 6」）とも

50

称される)の機能状態が、患者の層別化での使用に好適な、G1/S特異的サイクリンE1- (「CCNE1-」)増幅細胞中におけるCDK2標的化療法に対する感受性を予測するためのバイオマーカーであるという発見に、少なくとも部分的に基づいている。加えて、本発明は、CCNE1増幅細胞株において、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのヒト網膜芽細胞腫関連タンパク質(「Rb」)のリン酸化レベルが、CDK2活性の薬力学的マーカーであり、細胞アッセイまたは前臨床及び臨床応用、例えば、CDK2阻害剤による処置の経過または処置に対する応答性のモニタリングなどにおいて、CDK2酵素活性の測定に使用するのに好適であるという発見に少なくとも部分的に基づいている。

【0006】

本開示は、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象を処置する方法を特徴とし、本方法はヒト対象にCDK2阻害剤を投与することを含み、ヒト対象は、これまでに(i)(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするヌクレオチド配列を有する、(b)1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子を有する、及び／または(c)p16タンパク質を発現する、ならびに(ii)(a)CCNE1遺伝子の増幅を有する、及び／または(b)ヒト対象から得られた生体試料中において、CCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有すると決定されている。いくつかの実施形態では、対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有する。いくつかの実施形態では、対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有すると疑われるか、またはそれを発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、これまでに(i)(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするヌクレオチド配列を有する、及び／または(b)1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子を有する、ならびに(ii)ヒト対象から得られた生体試料中においてCCNE1遺伝子の増幅を有すると決定されている。いくつかの実施形態では、CDKN2A遺伝子は、配列番号1のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードする。いくつかの実施形態では、第2治療剤は、CDK2阻害剤と組み合わせてヒト対象に投与される。いくつかの実施形態では、第2治療剤は、BCL2阻害剤またはCDK4/6阻害剤である。

【0007】

本開示はまた、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象を処置する方法を特徴とし、本方法は、(i)ヒト対象から得られた生体試料中において、(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするヌクレオチド配列、(b)1つ以上の不活性化核酸置換を欠いているCDKN2A遺伝子、及び／または(c)p16タンパク質の存在を同定すること、(ii)ヒト対象から得られた生体試料中において、(a)CCNE1遺伝子の増幅及び／または(b)CCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを同定すること、ならびに(iii)ヒト対象にCDK2阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有する。いくつかの実施形態では、対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有すると疑われるか、またはそれを発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、本方法は、(i)ヒト対象から得られた生体試料中において、(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするヌクレオチド配列、(b)1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子、及び／または(c)p16タンパク質の存在を同定すること、(ii)ヒト対象から得られた生体試料中において、(a)CCNE1遺伝子の増幅を同定すること、ならびに(iii)ヒト対象にCDK2阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施形態では、CDKN2A遺伝子は、配列番号1のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードする。いくつかの実施形態では、第2治療剤は、CDK2阻害剤と組み合わせてヒト対象に投与される。いくつかの実施形態では、第2治療剤は、BCL2阻害剤またはCDK4/6阻害剤である。

10

20

30

40

50

【0008】

本開示はまた、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象の、CDK2阻害剤に対する応答を予測する方法を特徴とし、本方法は、(i) ヒト対象から得られた生体試料から、(a) CDKN2A遺伝子のヌクレオチド配列、(b) 1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在、及び／または(c) p16タンパク質の存在を決定すること、ならびに(ii) ヒト対象から得られた生体試料から、(a) CCNE1遺伝子のコピー数及び／または(b) CCNE1の発現レベルを決定することを含み、(1) (a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子の存在、(b) 1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在、及び／または(c) p16タンパク質の存在、ならびに(2) (a) CCNE1遺伝子の増幅及び／または(b) CCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルによって、ヒト対象がCDK2阻害剤に応答することになると予測される。いくつかの実施形態では、対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有する。いくつかの実施形態では、対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有すると疑われるか、またはそれを発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、本方法は、(i) ヒト対象から得られた生体試料から、(a) CDKN2A遺伝子のヌクレオチド配列及び／または(b) 1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在を決定すること、ならびに(ii) ヒト対象から得られた生体試料から、(a) CCNE1遺伝子のコピー数を決定することを含み、(1) (a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子の存在及び／または(b) 1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在、ならびに(2) (a) CCNE1遺伝子の増幅によって、ヒト対象がCDK2阻害剤に応答することになると予測される。

10

20

【0009】

前述の方法に関するいくつかの実施形態では、CCNE1遺伝子の増幅は、少なくとも3の遺伝子コピー数を含む。前述の方法に関するいくつかの実施形態では、CCNE1遺伝子の増幅は、少なくとも5の遺伝子コピー数を含む。前述の方法に関するいくつかの実施形態では、CCNE1遺伝子の増幅は、少なくとも21の遺伝子コピー数を含む。

30

【0010】

前述の方法に関するいくつかの実施形態では、CCNE1の対照発現レベルは、あらかじめ設定したカットオフ値である。前述の方法に関するいくつかの実施形態では、CCNE1の対照発現レベルは、CDK2阻害剤による処置に応答しなかった1以上の対象から得られた試料(複数可)におけるCCNE1の発現レベルである。

【0011】

前述の方法に関するいくつかの実施形態では、CCNE1の発現レベルは、CCNE1 mRNAの発現レベルである。前述の方法に関するいくつかの実施形態では、CCNE1の発現レベルは、CCNE1タンパク質の発現レベルである。CCNE1の発現レベルがCCNE1 mRNAの発現レベルであるいくつかの実施形態では、CCNE1の発現レベルは、RNAシーケンシング、定量的ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、in situハイブリダイゼーション、核酸アレイまたはRNAシーケンシングによって測定される。CCNE1の発現レベルがCCNE1タンパク質の発現レベルであるいくつかの実施形態では、CCNE1の発現レベルは、ウェスタンブロット、酵素結合免疫吸着法、または免疫組織化学染色によって測定される。

40

【0012】

本開示はまた、CDKN2A遺伝子及びCCNE1遺伝子を評価する方法を特徴とし、本方法は、CDK2と関連する疾患または障害を有するヒト対象から得られた生体試料(複数可)から、(i) (a) CDKN2A遺伝子のヌクレオチド配列あるいは(b) 1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在、ならびに(ii) CCNE1遺伝子のコピー数を決定することを含む。

50

【0013】

本開示はまた、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象の、CDK2阻害剤に対する応答を評価する方法を特徴とし、本方法は、(a) ヒト対象にCDK2阻害剤を投与し、そのヒト対象が、CCNE1遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有するとこれまでに決定されていること、(b) ステップ(a)の投与後に対象から得られた生体試料中において、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでの網膜芽細胞腫(Rb)タンパク質のリン酸化レベルを測定し、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化の対照レベルと比較した場合、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルの低下は、ヒト対象がCDK2阻害剤に応答することを示していることを含む。いくつかの実施形態では、対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有する。いくつかの実施形態では、対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有すると疑われるか、またはそれを発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、生体試料は、血液試料または腫瘍生検試料を含む。

10

【0014】

本開示はまた、試料中におけるタンパク質の量を測定する方法を特徴とし、本方法は、(a) CDK2と関連する疾患または障害を有するヒト対象から得られた生体試料を提供すること、及び(b) 生体試料中における配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbタンパク質のリン酸化レベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、生体試料は、血液試料または腫瘍生検試料を含む。

20

【0015】

前述の方法に関するいくつかの実施形態では、CDK2阻害剤は、以下に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0016】

前述の方法に関するいくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、がんである。

【0017】

本発明の1つ以上の実施形態の詳細が、添付の図面及び以下の記載に示される。本発明の他の特徴、目的、及び利点が、記載及び図面から、ならびに特許請求の範囲から明らかとなる。

30

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】 卵巣及び子宮内膜細胞株の特徴付け。A：試験に使用した細胞株は、CCNE1増幅を伴う4つの細胞株及びCCNE1増幅を伴わない3つの細胞株を含んだ。CCNE1増幅コピー数が示されている。B：CCNE1の発現を、示した細胞株においてウェスタンブロットによって決定した。このプロットは、コピー数(CN>2)によるCCNE1機能獲得を伴う細胞株が、遺伝子の中間のコピー数または機能喪失(CN≤2)を伴う細胞株と比較して、より高レベルのCCNE1タンパク質を発現したことを示している。GAPDHをローディングコントロールとして検出した。非Ampは非増幅、Ampは増幅である。

40

【図2A】 siRNA媒介CDK2ノックダウンは、CCNE1増幅細胞株の増殖を阻害する。CCNE1増幅Fu-o v1(上)及びKLE(下)細胞を採取し、スクランブルsiRNA(「Ctl」)またはCDK2 siRNAのいずれかをを用いたトランスフェクションの72時間後に細胞周期分析に供した。細胞周期分布をFACSによって評価した。3つの別個の実験に関する代表的な画像を示す。

【図2B】 siRNA媒介CDK2ノックダウンは、CCNE1増幅細胞株の増殖を阻害する。CDK2ノックダウンを、CDK2 siRNAによるトランスフェクション後、ウェスタンブロット分析によって確認した。GAPDHをローディングコントロールとして使用した。

【図3A】 CDK2ノックダウンは、CCNE1非Amp株の増殖を阻害しない。CCN

50

E 1 非増幅 COV504 及び Igr ov 1 細胞を採取し、C t l s i R N A 及び C D K 2 s i R N A を用いたトランスフェクションの 72 時間後に細胞周期分析に供した。細胞周期分布を F A C S によって評価した。3 つの別個の実験に関する代表的な画像を示す。

【図 3 B】C D K 2 ノックダウンは、C C N E 1 非 A m p 株の増殖を阻害しない。C D K 2 ノックダウンを、C D K 2 s i R N A によるトランスフェクション後、ウェスタンブロット分析によって確認した。G A P D H をローディングコントロールとして使用した。

【図 4】s i R N A による C D K 2 ノックダウンは、C C N E 1 増幅ヒトがん細胞株の増殖を阻害するが、C C N E 1 非増幅ヒトがん細胞株では阻害しない。C t l s i R N A と比較した、C D K 2 s i R N A のトランスフェクションから 3 日後の S 期の細胞割合。細胞周期分布を F A C S によって評価した。平均値は、4 つの C C N E 1 A m p 細胞株及び 3 つの非 A m p 株における 3 回の独立した実験を表している。

【図 5】パルボシクリブ処置は、C C N E 1 非増幅細胞株において増殖の用量依存的阻害を誘導するが、増幅細胞株では誘導しない。パルボシクリブで 16 時間処理した後の、C C N E 1 非増幅細胞株 COV504 (上) 及び C C N E 1 増幅 O V C A R 3 細胞 (下) の細胞周期分析。細胞周期分布を F A C S によって評価した。

【図 6】パルボシクリブ処置は、C C N E 1 非増幅がん細胞株の増殖を選択的に阻害する。D M S O と比較した、パルボシクリブを示した用量で用いた 16 時間後の S 期の細胞割合。

【図 7 A】s i R N A による C D K 2 ノックダウンは、C C N E 1 増幅卵巣細胞において S 7 8 0 での R B リン酸化をブロックするが、非増幅卵巣細胞ではブロックしない。4 つの C C N E 1 A m p 細胞株である、COV318、Fu-OV1、OVCA R 3 及び K L E 細胞を、C D K 2 s i R N A で 72 時間トランスフェクトした。C D K 2 s i R N A または C t l s i R N A トランスフェクト細胞から総タンパク質を抽出し、ウェスタンブロットティングに供した。G A P D H をローディングコントロールとして使用した。

【図 7 B】s i R N A による C D K 2 ノックダウンは、C C N E 1 増幅卵巣細胞において S 7 8 0 での R B リン酸化をブロックするが、非増幅卵巣細胞ではブロックしない。3 つの C C N E 1 非 A m p 細胞株である、COV504、OV56 及び I g r o v 1 を、C D K 2 s i R N A で 72 時間トランスフェクトした。C D K 2 s i R N A または C t l s i R N A トランスフェクト細胞から総タンパク質を抽出し、ウェスタンブロットティングに供した。G A P D H をローディングコントロールとして使用した。

【図 8 A】パルボシクリブは、C C N E 1 非増幅卵巣細胞において S 7 8 0 での R B リン酸化をブロックするが、増幅卵巣細胞ではブロックしない。C C N E 1 A m p O V C A R 3 及び COV318 細胞を、示されるように様々な濃度のパルボシクリブで 1 時間または 15 時間処理した。これらのパルボシクリブまたは D M S O (対照) 処理細胞から総タンパク質を抽出し、ウェスタンブロットティングに供した。p-RB は、リン酸化網膜芽細胞腫タンパク質である。G A P D H をローディングコントロールとして使用した。

【図 8 B】パルボシクリブは、C C N E 1 非増幅卵巣細胞において S 7 8 0 での R B リン酸化をブロックするが、増幅卵巣細胞ではブロックしない。C C N E 1 非 A m p COV504 及び OV56 を、示されるように様々な濃度のパルボシクリブで 1 時間または 15 時間処理した。これらのパルボシクリブまたは D M S O (対照) 処理細胞から総タンパク質を抽出し、ウェスタンブロットティングに供した。p-RB は、リン酸化網膜芽細胞腫タンパク質である。G A P D H をローディングコントロールとして使用した。

【図 9】d T A G による C D K 2 分解は、S 7 8 0 での R B リン酸化を減少させる。A : d T A G の化学構造。B : 14 時間の C D K 2 - d T A G 処理による C D K 2 - F K B P 12 (F 36V) 分解は、C D K 2 ノックアウト O V C A R 3 (右、C a s 9 +、C D K 2 - F K B P 12 (F 36V) - H A +、C D K 2 - g R N A) 細胞では S 7 8 0 での R B リン酸化を阻害したが、内因性 C D K 2 を有する O V C A R 3 細胞 (左、C a s 9 +、C D K 2 - F K B P 12 (F 36V) - H A +、C t l - g R N A) では阻害しなかった。

10

20

30

40

50

【図10】CDK2阻害剤を同定するためのp-RB S780 HTRF細胞アッセイ。A：CDK2生化学的キナーゼ活性アッセイにおけるIC50。B：p-RB S780 HTRF細胞アッセイで試験した参照化合物の濃度応答分析。HTRFは、ホモジニアス時間分解蛍光法である。HTRF細胞アッセイからのIC50は、CDK2酵素アッセイのIC50と相関する。

【図11】CCLEデータセットのバイオインフォマティクス解析によって、CCNE1増幅細胞におけるCDK2阻害に対する感受性が機能的p16に依存していることが明らかとなる。CDK2感受性対非感受性細胞株におけるp16の状態を示している。CCLE: Broad Institute Cancer Cell Line Encyclopedia (以下のBarretinaを参照のこと)。

10

【図12】機能不全p16を有するCCNE1増幅細胞は、CDK2阻害に応答しない。A：CCNE1 Ampを伴う3つの胃細胞株におけるp16のウェスタンブロット分析。B：Ctl siRNAと比較した、CDK2 siRNAのトランスフェクションから3日後のS期の細胞割合。細胞周期分布をFACSによって評価した。

【図13】siRNAによるp16ノックダウンは、CCNE1増幅細胞中におけるCDK2阻害によって誘導される細胞周期抑制を無効にする。Ctl siRNA及びDMSO処理を行った細胞を基準として正規化した、p16ノックダウン及びCDK2阻害剤処理後のS期細胞の割合。CCNE1増幅COV318細胞を、Ctl siRNAまたはp16 siRNAのいずれかでトランスフェクトした。トランスフェクションの72時間後、細胞を100nMのCDK2阻害剤化合物Aで処理した。細胞を採取し、処理の16時間後に細胞周期分析に供した。

20

【発明を実施するための形態】

【0019】

本開示は、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象へのCDK2阻害剤の投与が効果的な可能性がある対象を同定するための予測マーカー（例えば、バイオマーカー及び薬力学的マーカー、例えば、遺伝子コピー数、遺伝子配列、発現レベル、またはリン酸化レベル）を提供する。本開示はまた、CDK2阻害剤に応答している、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象を同定するための薬力学的マーカー（例えば、リン酸化レベル）も提供する。本開示はまた、CDK2と関連する疾患または障害（例えば、がん）を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象を処置する方法を提供し、本方法はヒト対象にCDK2阻害剤を投与することを含む。

30

【0020】

CDK2と関連する疾患及び障害

CDK2と関連する疾患または障害は、根本的な病理が、完全にまたは部分的にCDK2によって媒介されているものである。そのような疾患としては、がん及び増殖障害を伴う他の疾患が挙げられる。ある特定の実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、CDK2阻害剤で処置可能なものである。

【0021】

いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、CDK2キナーゼ活性を活性化させる異常を含むがん性腫瘍である。これとしては、CCNE1の増幅または過剰発現を特徴とするがん、例えば、卵巣癌、子宮癌肉腫及び乳癌など、ならびにp27不活性化を特徴とするがん、例えば、乳癌及び黒色腫などが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0022】

いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、N-myc増幅神経芽細胞腫(Molenaar, et al., Proc Natl Acad Sci U S A 106(31):12968-12973を参照のこと)、K-Ras変異体肺癌(Hu, S., et al., Mol Cancer Ther, 2015, 14(11

50

）：p. 2576-85を参照のこと）、またはFBW7変異及びCCNE1過剰発現を有するがん（Takada, et al., Cancer Res, 2017. 77 (18) : p. 4881-4893を参照のこと）である。

【0023】

いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、肺扁平上皮癌、肺腺癌、膵臓腺癌、浸潤性乳癌、子宮癌肉腫、卵巢漿液性嚢胞腺癌、胃腺癌、食道癌、膀胱尿路上皮癌、中皮腫、または肉腫である。

【0024】

いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、肺腺癌、浸潤性乳癌、子宮癌肉腫、卵巢漿液性嚢胞腺癌、または胃腺癌である。

10

【0025】

いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、腺癌、癌腫、または嚢胞腺癌である。

【0026】

いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、子宮癌、卵巢癌、胃癌、食道癌、肺癌、膀胱癌、膵臓癌、または乳癌である。

【0027】

いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、がんである。

【0028】

いくつかの実施形態では、がんは、CCNE1の増幅または過剰発現を特徴とする。いくつかの実施形態では、がんは、CCNE1の増幅または過剰発現を特徴とする卵巢癌または乳癌である。

20

【0029】

いくつかの実施形態では、乳癌は、化学療法もしくは放射線療法抵抗性乳癌、内分泌抵抗性乳癌、トラスツズマブ抵抗性乳癌、またはCDK4/6阻害に対して一次もしくは獲得抵抗性を示す乳癌である。いくつかの実施形態では、乳癌は、進行性または転移性乳癌である。

【0030】

本開示の本方法を使用してCDK2阻害剤で処置可能ながんの例としては、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部の癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門部の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮内膜癌、子宮頸部の癌腫、膣の癌腫、外陰部の癌腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、慢性または急性白血病、例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含むもの、小児の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、腎臓または尿道の癌、腎盂の癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、T細胞リンパ腫、環境によって誘導されたがん、例えば、アスベストによって誘導されたがんを含むもの、メルケル細胞癌、及び当該がんの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。本開示の方法は、転移がん、特にPD-L1を発現する転移がんの処置にも有用である。

30

【0031】

いくつかの実施形態では、本開示の方法を使用してCDK2阻害剤で処置可能ながんとしては、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫、BRAF及びHSP90阻害抵抗性黒色腫）、腎臓癌（例えば、明細胞癌）、前立腺癌（例えば、ホルモン不応性前立腺腺癌）、乳癌、結腸癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌）ならびに高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-high）を伴うがんが挙げられる。さらに、本開示は、本開示の化合物を使用して成長が阻害される可能性がある難治性または再発性悪性腫瘍を含む。

40

【0032】

50

いくつかの実施形態では、本開示の本方法を使用してCDK2阻害剤で処置可能ながんとしては、固形腫瘍（例えば、前立腺癌、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮癌、腎臓癌、肝癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部の癌、甲状腺癌、膠芽腫、肉腫、膀胱癌など）、血液癌（例えば、リンパ腫、白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、DLBCL、マンツル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性もしくは難治性NHL及び再発濾胞性を含む）、ホジキンリンパ腫または多発性骨髄腫など）ならびに当該がんの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【0033】

いくつかの実施形態では、本開示の本方法を使用してCDK2阻害剤で処置可能ながんとしては、胆管癌（cholangiocarcinoma）、胆管癌（bile duct cancer）、トリプルネガティブ乳癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、平滑筋肉腫、肝細胞癌、ユーイング肉腫、脳癌、脳腫瘍、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、基底細胞癌、軟骨肉腫、類上皮肉腫、眼癌（eye cancer）、卵管癌、胃腸癌、消化管間質腫瘍、有毛細胞白血病、腸癌、膵島細胞癌、口腔癌（oral cancer）、口腔癌（mouth cancer）、咽頭癌、喉頭癌、口唇癌、中皮腫、頸部癌、鼻腔癌、眼癌（ocular cancer）、眼黒色腫、骨盤癌、直腸癌、腎細胞癌、唾液腺癌、副鼻腔癌、脊椎癌、舌癌、管状癌、尿道癌、及び尿管癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0034】

いくつかの実施形態では、本開示の本方法を使用してCDK2阻害剤で処置可能な疾患及び適応症としては、血液癌、肉腫、肺癌、胃腸癌、尿生殖路癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0035】

例示的な血液癌としては、リンパ腫及び白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性NHL及び再発濾胞性を含む）、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性疾患（例えば、原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症（PV）、及び本態性血小板増加症（ET））、骨髄異形成症候群（MDS）、T細胞急性リンパ芽球性リンパ腫（T-ALL）ならびに多発性骨髄腫（MM）などが挙げられる。

【0036】

例示的な肉腫としては、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫（rhabdomyosarcoma）、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫（rhabdosarcoma）、線維腫、脂肪腫、過誤腫、及び奇形腫が挙げられる。

【0037】

例示的な肺癌としては、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌（SCLC）、気管支原性肺癌、扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌、肺泡（細気管支）癌、気管支腺腫、軟骨性過誤腫、及び中皮腫が挙げられる。

【0038】

例示的な胃腸癌としては、食道の癌（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃の癌（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓の癌（管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸の癌（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸の癌（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、及び結腸直腸癌が挙げられる。

【0039】

例示的な尿生殖路癌としては、腎臓の癌（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕）、膀胱及び尿道の癌（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺の癌（腺癌、肉腫）、ならびに

10

20

30

40

50

精巣の癌（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）が挙げられる。

【0040】

例示的な肝臓癌としては、ヘパトーマ（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が挙げられる。

【0041】

例示的な骨癌としては、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫瘍、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍が挙げられる。

【0042】

例示的な神経系癌としては、頭蓋の癌（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜の癌（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳の癌（星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、膠芽腫、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、及び脊髄の癌（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）に加えて、神経芽細胞腫及びレルミット・デクロ病が挙げられる。

【0043】

例示的な婦人科癌としては、子宮の癌（子宮内膜癌）、子宮頸部の癌（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣の癌（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌）、顆粒膜－莢膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部の癌（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣の癌（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、及び卵管の癌（癌腫）が挙げられる。

【0044】

例示的な皮膚癌としては、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑（*moles dysplastic nevi*）、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して処置可能な疾患及び適応症としては、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、骨髄異形成症候群、精巣癌、胆管癌、食道癌、及び尿路上皮癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0045】

いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、感染症、例えば、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症または寄生虫感染症である。

【0046】

CDK2阻害剤に対する応答性を予測するバイオマーカー及び方法

CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがある対象の、CDK2阻害剤に対する応答性（例えば、疾患の寛解／回復によって証明されるような疾患状態の改善）を予測するのに有用なバイオマーカーが、本明細書で提供される。したがって、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象の、CDK2阻害剤に対する応答を予測する方法が、本明細書で提供される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される予測方法は、対象が、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%または100%の精度でCDK2阻害剤による処置に応答することになると予測する。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される予測方法が、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがある10の対象に適用され、それらの10の対象のうち8の対象が、本明細書に記載される予測方法に基づいてCDK2阻害剤による処置に応答すると予測され、それらの8の対象のうち7の対象が、実際にCDK2阻害剤による処置に応答する場合、予測方法の精度は87.5%（7を8で除す）である。対象が、例えば、症状の減少または軽減、疾患の寛解／回

10

20

30

40

50

復などによって証明されるような疾患状態のいずれかの改善を示す場合、対象は、CDK2阻害剤に応答すると見なされる。

【0047】

CCNE1及びp16

CCNE1及びp16は、実施例において、CDK2と関連する疾患または障害を有する対象の、CDK2阻害剤に対する応答性（例えば、疾患の寛解／回復によって証明されるような疾患の改善）を予測するのに、組み合わせると有用な遺伝子として同定されている。

【0048】

p16（サイクリン依存性キナーゼ阻害因子2A、サイクリン依存性キナーゼ4阻害因子A、多重腫瘍抑制因子1、及びp16-INK4aとしても知られる）は、CDK4及びCDK6と相互作用することによって正常細胞の増殖に関する負の調節因子として機能する。p16は、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子2A（「CDKN2A」）遺伝子（GenBankアクセッション番号NM_000077）によってコードされる。CDKN2A遺伝子の細胞発生位置は9p21.3であり、これは9番染色体の短（p）腕の21.3位である。CDKN2A遺伝子の分子位置は、9番染色体上の塩基対21,967,752～21,995,043である（Homo sapiens Annotation Release 109、GRCh38.p12）。p16をコードする遺伝子の遺伝的及びエピジェネティック異常は、老化及びがん形成の回避をもたらすと考えられている（Okamoto et al., 1994, PNAS 91(23):11045-9）。p16をコードする遺伝子の遺伝的異常の非限定的な例は、以下の表1に記載される。ヒトp16のアミノ酸配列が、以下に提供される（GenBankアクセッション番号NP_000068／UniProtKBアクセッション番号P42771）：

```
1  MEPAAGSSME  PSADWLATAA  ARGRVEEVRA  LLEAG
ALPNA  PNSYGRRP IQ  VMMMGSARVA
61  ELLLLHGAEP  NCADPATLTR  PVHDAAREGF  LD T L
VVLHRA  GARLDVRDAW  GRLPVDLAE E
121  LGHRDVARYL  RAAAGGTRGS  NHARIDAAEG  PSD
IPD（配列番号1）。
```

【0049】

CCNE1は、G1／S移行期の細胞周期の制御に不可欠な細胞周期因子である（Ohtsubo et al., 1995, Mol. Cell. Biol. 15:2612-2624）。CCNE1は、CDK2の調節サブユニットとして機能し、CDK2と相互作用してセリン／スレオニンキナーゼホロ酵素複合体を形成する。このホロ酵素複合体のCCNE1サブユニットは、複合体の基質特異性を提供する（Honda et al., 2005, EMBO 24:452-463）。CCNE1は、サイクリンE1（「CCNE1」）遺伝子（GenBankアクセッション番号NM_001238）によってコードされる。ヒトCCNE1のアミノ酸配列が、以下に提供される（GenBankアクセッション番号NP_001229／UniProtKBアクセッション番号P24864）：

```
1  mprerrerd a  kerd tmked g  gaef sarsrk  rkanv
tvflq  dpdeemakid  rtardqcg sq
61  pwdnnavcad  pcsliptpdk  edddrvypns  tckp
riiaps  rgsp lplv lsw  anreevwkim
121  lnkektylrd  qhfleqhpll  qpkmrailld  wlm
evcevyk  lhretfy laq  dffdrymatq
181  envvktllql  igisslfi aa  kleei yppkl  hqf
ayvtdga  csgdei ltme  lmimka lkw r
241  lsplttivswl  nvymqvayln  dlhevllp qy  pqq
ifiqiae  lldlc vldvd  clefpygila
```

301 a s a l y h f s s s e l m q k v s g y q w c d i e n c v k w m v p
 f a m v i r e t g s s k l k h f r g v a d e d a h n i
 361 q t h r d s l d l l d k a r a k k a m l s e q n r a s p l p s g l
 l t p p q s g k k q s s g p e m a (配列番号2)。

【0050】

実施例は、CDK2ノックダウンがCCNE1増幅細胞株の増殖を阻害するが、CCNE1非増幅細胞株の増殖は阻害しないことを実証している。逆に、実施例は、CDK4/6阻害がCCNE1非増幅細胞株の増殖を阻害するが、CCNE1増幅細胞株の増殖は阻害しないことを示している。実施例はさらに、CDK2阻害剤で処理されたCCNE1増幅細胞において観察された細胞増殖の阻害には、正常な(例えば、非変異または非欠失)p16遺伝子の存在が必要であることを実証している。したがって、CCNE1及びp16は共に組合せバイオマーカーである:すなわち、CDK2阻害剤による処理に応答する細胞は、CCNE1遺伝子の増幅及び/またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを示し、p16タンパク質(例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質)をコードするヌクレオチド配列(例えば、遺伝子もしくはmRNA)を有する、及び/またはp16タンパク質が存在する一方で、CDK2阻害剤による処理に応答しない対照細胞は、CCNE1遺伝子の増幅及び/またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有せず、p16タンパク質をコードする変異もしくは欠失遺伝子を有する、及び/またはp16タンパク質の発現を欠く傾向がある。したがって、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象において、CDK2阻害剤に対する対象の応答を予測するためのバイオマーカーとして、(i)CCNE1遺伝子の増幅及び/またはCCNE1の発現レベル、ならびに(ii)配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするヌクレオチド配列の存在、1つ以上の不活性化核酸置換及び/または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在、及び/またはp16タンパク質の発現を使用することに関する方法が、本明細書で提供される。特定の実施形態では、ヒト対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有する。特定の実施形態では、ヒト対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有すると疑われるか、またはそれを発症するリスクがある。

【0051】

特定の実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象の、CDK2阻害剤に対する応答を予測する方法が本明細書で提供され、本方法は、(i)ヒト対象から得られた生体試料から、(a)CDKN2A遺伝子のヌクレオチド配列、(b)1つ以上の不活性化核酸置換及び/または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在、及び/または(c)p16タンパク質の存在を決定すること、ならびに(ii)ヒト対象から得られた生体試料から、(a)CCNE1遺伝子のコピー数及び/または(b)CCNE1の発現レベルを決定することを含み、(1)(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子の存在、(b)1つ以上の不活性化核酸置換及び/または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在、及び/または(c)p16タンパク質の存在、ならびに(2)(a)CCNE1遺伝子の増幅及び/または(b)CCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルによって、ヒト対象がCDK2阻害剤に応答することになると予測される。特定の実施形態では、ヒト対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有する。特定の実施形態では、ヒト対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有すると疑われるか、またはそれを発症するリスクがある。特定の実施形態では、(i)(a)CDKN2A遺伝子のヌクレオチド配列、(b)1つ以上の不活性化核酸置換及び/または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在、及び/または(c)p16タンパク質の存在を決定することは、CDK2阻害剤をヒト対象に投与する前(例えば、少なくとも1日、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも7日、少なくとも2週間、少なくとも3週間、または少なくとも4週間、あるいは6時間~16時間、6時間~20時間、もしくは6時間~24時間、2

10

20

30

40

50

日～3日、2日～4日、2日～5日、2日～6日、2日～7日、1週間～2週間、1週間～3週間、または1週間～4週間前）に実施される。特定の実施形態では、(ii) ヒト対象から得られた生体試料中において、(a) CCNE1 遺伝子のコピー数及び／または (b) CCNE1 の発現レベルを決定することは、CDK2 阻害剤をヒト対象に投与する前（例えば、少なくとも1日、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも7日、少なくとも2週間、少なくとも3週間、または少なくとも4週間、あるいは6時間～16時間、6時間～20時間、もしくは6時間～24時間、2日～3日、2日～4日、2日～5日、2日～6日、2日～7日、1週間～2週間、1週間～3週間、または1週間～4週間前）に実施される。

【0052】

配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子の存在、1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在、及び／またはp16タンパク質（例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質）の存在と組み合わせた、CCNE1 遺伝子の増幅及び／またはCCNE1 の対照発現レベルよりも高いCCNE1 の発現レベルによって、CDK2 と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象が、CDK2 阻害剤に応答することになると示される／予測される。

【0053】

いくつかの実施形態では、CCNE1 遺伝子は、3～25の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、CCNE1 遺伝子は、少なくとも3の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、CCNE1 遺伝子は、少なくとも5の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、CCNE1 遺伝子は、少なくとも7の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、CCNE1 遺伝子は、少なくとも10の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、CCNE1 遺伝子は、少なくとも12の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、CCNE1 遺伝子は、少なくとも14の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、CCNE1 遺伝子は、少なくとも21の遺伝子コピー数に増幅される。

【0054】

特定の実施形態では、CCNE1 の発現レベルは、CCNE1 mRNA のレベルである。特定の実施形態では、CCNE1 の発現レベルは、CCNE1 タンパク質のレベルである。

【0055】

特定の実施形態では、CDKN2A 遺伝子は、配列番号1のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードする。

【0056】

特定の実施形態では、CDKN2A 遺伝子における1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失は、表1に記載される通りである。特定の実施形態では、CDKN2A 遺伝子における1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失は、Yarborough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91 (18): 1569-1574, 1999、Liggett and Sidransky, Biology of Neoplasia, Journal of Oncology, 16 (3): 1197-1206, 1998、及びCairns et al., Nature Genetics, 11: 210-212, 1995（その各々の全体が参照によって本明細書に組み込まれる）に記載される通りである。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. CDKN2A 遺伝子の置換、欠失、及び修飾

説明	参考文献 (複数可)
CDKN2A 遺伝子のコドン 232 をアルギニンコドンから終止コドンに変換する C から T への転位	Ref SNP アクセション番号 rs121913388、Kamb et al., Science 264:436-440, 1994
p16 タンパク質を大幅に切断すると予測されるリーディングフレームシフトを引き起こす、ヌクレオチド 225 での 19 塩基対の生殖細胞系欠失	Ref SNP アクセション番号 rs587776716、Grusis et al., Nature Genet. 10:351-353, 1995
CDKN2A 遺伝子のヌクレオチド 363 ~ 368 での 6 塩基対の欠失	ClinVar アクセション番号 RCV000010017.2、Liu et al., Oncogene 11:405-412, 1995
配列番号 1 のアミノ酸位置 101 に対応するグリシンをトリプトファンで置換すると予測される 9 番染色体: 21971058 での変異	Ref SNP アクセション番号 rs104894094、Ciotti et al., Am. J. Hum. Genet. 67:311-319, 2000
CDKN2A 遺伝子のエクソン 2 におけるヌクレオチド 332 で、インフレームで 3 塩基対重複を構成する生殖細胞系変異	ClinVar アクセション番号 RCV000010020.3、Borget al., Cancer Res. 56:2497-2500, 1996
配列番号 1 のアミノ酸位置 53 に対応するメチオニンをイソロイシンで置換すると予測される変異	Ref SNP アクセション番号 rs104894095、Harland et al., Hum. Molec. Genet. 6:2061-2067, 1997
配列番号 1 のアミノ酸位置 24 に対応するアルギニンをプロリンで置換すると予測される変異	Ref SNP アクセション番号 rs104894097、Monzon et al., New Eng. J. Med. 338:879-887, 1998
21974795 と 21974796 (フォワード鎖) との間で 9 番染色体に挿入された 24 塩基対反復	Ref SNP アクセション番号 rs587780668、Pollack et al., Hum. Mutat. 11:424-431, 1998)

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

説明	参考文献（複数可）
CDKN2A遺伝子のヌクレオチド34におけるGからTへの転換	ClinVarアクセッション番号RCV000010024.5、Liu et al., Nature Genet. 21:128-132, 1999
CDKN2Aのp14 (ARF) 特有のエクソン1-ベータの欠失	ClinVarアクセッション番号RCV000010026.2、Randerson-Moore et al., Hum. Mol. Genet. 10:55-62, 2001
配列番号1のアミノ酸位置126に対応するバリンをイソロイシンで置換すると予測される変異	RefSNPアクセッション番号rs104894098、Goldstein et al., Brit. J. Cancer 85:527-530, 2001
エクソン3の5'側に偽のGTスプライスドナー部位105塩基を作製し、mRNAのスプライシング異常をもたらすCDKN2A遺伝子のイントロン2における転位 (IVS2-105 A-G)	ClinVarアクセッション番号RCV000010028.3、Harland et al., Hum. Mol. Genet. 10:2679-2686, 2001
配列番号1のアミノ酸位置122に対応するグリシンのアルギニンによる置換をもたらすと予測される変異	RefSNPアクセッション番号rs113798404、Hewitt et al., Hum. Mol. Genet. 11:1273-1279, 2002
配列番号1のアミノ酸位置59に対応するバリンのアルギニンによる置換をもたらすと予測される変異	RefSNPアクセッション番号rs113798404、Yakobson et al., Melanoma Res. 11:569-570, 2001
配列番号1のアミノ酸位置114に対応するプロリンのセリンによる置換をもたらす、CDKN2A遺伝子におけるタンデム生殖細胞系339G-C転換及び340C-T転位	RefSNPアクセッション番号rs113798404及びrs104894104、Kannegiesser et al., Genes Chromosomes Cancer 46:751-760, 2007

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

説明	参考文献（複数可）
配列番号 1 のアミノ酸位置 56 に対応するセリンのイソロイシンによる置換をもたらすと予測される変異	Ref SNP アクセション番号 rs104894109、Kannengiesser et al., Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
配列番号 1 のアミノ酸位置 89 に対応するグリシンのアスパラギン酸による置換をもたらすと予測される変異	Ref SNP アクセション番号 rs137854599、Goldstein et al., J. Med. Genet. 45: 284-289, 2008
p14 (ARF) アイソフォームのスーパーライジングに影響を及ぼす、CDKN2A 遺伝子のエクソン 1B におけるヘテロ接合性 A から G への転位	ClinVar アクセション番号 RCV000022943.3、Binini et al., Clin. Genet. 77: 581-586, 2010
フレームシフト及び未成熟終止をもたらす、CDKN2A 遺伝子におけるヘテロ接合性 5bp 重複 (19_23dup)	ClinVar アクセション番号 RCV000030680.6、Harinck, F., Kluijdt et al., J. Med. Genet. 49: 362-365, 2012
配列番号 1 のアミノ酸位置 84 に対応するアスパラギン酸のバリンによる置換をもたらすと予測される変異	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18): 1569-1574
配列番号 1 のアミノ酸位置 84 に対応するアスパラギン酸のグリシンによる置換をもたらすと予測される変異	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18): 1569-1574
配列番号 1 のアミノ酸位置 87 に対応するアルギニンのプロリンによる置換をもたらすと予測される変異	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18): 1569-1574
配列番号 1 のアミノ酸位置 48 に対応するプロリンのロイシンによる置換をもたらすと予測される変異	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18): 1569-1574

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

説明	参考文献（複数可）
配列番号 1 のアミノ酸位置 7 4 に対応するアスパラギン酸のアスパラギンによる置換をもたらすと予測される変異	Y a r b r o u g h e t a l . , J o u r n a l o f t h e N a t i o n a l C a n c e r I n s t i t u t e , 9 1 (1 8) : 1 5 6 9 - 1 5 7 4
配列番号 1 のアミノ酸位置 8 7 に対応するアルギニンのロイシンによる置換をもたらすと予測される変異	Y a r b r o u g h e t a l . , J o u r n a l o f t h e N a t i o n a l C a n c e r I n s t i t u t e , 9 1 (1 8) : 1 5 6 9 - 1 5 7 4
配列番号 1 のアミノ酸位置 7 1 に対応するアスパラギンのセリンによる置換をもたらすと予測される変異	Y a r b r o u g h e t a l . , J o u r n a l o f t h e N a t i o n a l C a n c e r I n s t i t u t e , 9 1 (1 8) : 1 5 6 9 - 1 5 7 4
配列番号 1 のアミノ酸位置 8 0 に対応するアルギニンのロイシンによる置換をもたらすと予測される変異	Y a r b r o u g h e t a l . , J o u r n a l o f t h e N a t i o n a l C a n c e r I n s t i t u t e , 9 1 (1 8) : 1 5 6 9 - 1 5 7 4
配列番号 1 のアミノ酸位置 8 3 に対応するヒスチジンのチロシンによる置換をもたらすと予測される変異	Y a r b r o u g h e t a l . , J o u r n a l o f t h e N a t i o n a l C a n c e r I n s t i t u t e , 9 1 (1 8) : 1 5 6 9 - 1 5 7 4

10

20

30

【 0 0 5 7 】

R b S 7 8 0

配列番号 3 のアミノ酸位置 7 8 0 に対応するセリン（本明細書では「S e r 7 8 0」または「S 7 8 0」と称される）での R b のリン酸化は、C C N E 1 増幅を有する疾患または障害を有するヒト対象の、C D K 2 阻害剤に対する応答性（例えば、C D K 2 による阻害）を評価するのに有用な薬力学的マーカーとして実施例において同定されている。

【 0 0 5 8 】

R b は細胞周期の調節因子であり、腫瘍抑制因子として機能する。R b は、S e r 7 8 0 及び S e r 7 9 5 のサイクリン D - C D K 4 / 6 による、ならびに S e r 8 0 7 及び S e r 8 1 1 のサイクリン E / C D K 2 によるリン酸化で活性化される。R b は、R B 転写コリプレッサー 1（「R B 1」）遺伝子（G e n B a n k アクセッション番号 N M _ 0 0 0 3 2 1）によってコードされる。ヒト R b のアミノ酸配列が、以下に提供される（G e n B a n k アクセッション番号 N P _ 0 0 0 3 1 2 / U n i P r o t K B アクセッション番号 P 0 6 4 0 0）（S 7 8 0 は太字で下線が引かれている）：

40

【化 1】

1 MPPKTPRKTA ATAAAAAAEP PAPPPPPPE EDPEQDSGPE DLPLVRLEFE ETEEPDFTAL
 61 CQKLKIPDHV RERAWLTWEK VSSVDGVLGG YIQKKKELWG ICIFIAAVDL DEMSFTFTTEL
 121 QKNIEISVHK FFNLLKEIDT STKVDNAMSRL LKKYDVLFA LFSKLERTCE LIYLTQPSSS
 181 ISTEINSALV LKVSWITFL AKGEVLQMED DLVISFQLML CVLDYFIKLS PPMLLKEPYK
 241 TAVIPINGSP RTPRRGQNR ARIAKQLEND TRIIEVLCKE HECNIDEVKN VYFKNFIPFM
 301 NSLGLVTSNG LPEVENLSKR YEEIYLKNKD LDARLFLDHD KTLQTDSIDS FETQRTPRKS
 361 NLDEEVNVIP PHTPVRTVMN TIQQLMILN SASDQPSNL ISYFNNCTVN PKESILKRVK
 421 DIGYIFKEKF AKAVGQGCVE IGSQRYKLG RLYYRVMESM LKSEEERLSI QNFSKLLNDN
 481 IFHMSLLACA LEVVMATYSR STSQNLDSGT DLSFPWILNV LNLKAFDFYK VIESFIKAEG
 541 NLTREMIKHL ERCEHRIMES LAWLSDSPLF DLIKQSKDRE GPTDHLESAC PLNLPLQNNH
 601 TAADMYLSPV RSPKKKGSTT RVNSTANAET QATSAFQTQK PLKSTSLSLF YKKVYRLAYL
 661 RLNTLCERLL SEHPELEHII WTLFQHTLQN EYELMRDRHL DQIMMCSMYG ICKVKNIDLK
 721 FKIIVTAYKD LPHAVQETFK RVLIKEEYD SIIVFYNSVF MQRKTNILQ YASTRPPTLS
 781 PIPHIPRSPY KFPSSPLRIP GGNIYISPLK SPYKISEGLP TPTKMTPRSR ILVSIGESFG
 841 TSEKFQKINQ MVCNSDRVLK RSAEGSNPPK PLKKLRFDIE GSDEADGSKH LPGESKFQOK
 901 LAEMTSTRTR MQKQKMND SM DTSNKEEK (配列番号 3)

10

20

【0059】

上に記載される通り、実施例は、CDK2ノックダウンがCCNE1増幅細胞株の増殖を阻害するが、CCNE1非増幅細胞株の増殖は阻害しないことを実証している。実施例は、CDK2ノックダウンまたは阻害がCCNE1増幅細胞株においてS780でのRbリン酸化をブロックするが、CCNE1非増幅細胞株ではブロックしないことをさらに実証している。したがって、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化は、CCNE1増幅がん細胞またはCCNE1増幅を有する疾患もしくは障害を有する患者においてCDK2阻害に対する応答を評価するための薬力学的マーカーである。したがって、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象において、CDK2阻害剤に対するヒト対象の応答を予測するためのマーカーとして配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルを使用することに関する方法が本明細書で提供され、ヒト対象は、CCNE1の発現レベルが増加している。

30

【0060】

特定の実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象の、CDK2阻害剤に対する応答を評価する方法が本明細書で提供され、本方法は、

40

(a) ヒト対象にCDK2阻害剤を投与し、そのヒト対象が、CCNE1遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有するとこれまでに決定されていること、ならびに

(b) ステップ(a)の投与後にヒト対象から得られた生体試料中において、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルを測定することを含み、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化の対照レベルと比較した場合、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルの低下は、ヒト対象がCDK2阻害剤に応答することを示している。特定の実施形態では、ヒト対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有する。特定の実施形態では、ヒト対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有すると疑われるか、またはそれを発症する

50

リスクがある。特定の実施形態では、ヒト対象はさらに、CDKN2A遺伝子が配列番号1のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードすることを妨げる1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子及び／または1つ以上の不活性化アミノ酸置換及び／または欠失を欠いているp16タンパク質（例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質）を有するとこれまでに決定されている。特定の実施形態では、ステップ（b）の測定は、ステップ（a）の投与の少なくとも6時間後、少なくとも16時間後、少なくとも20時間後、または少なくとも24時間後に行われる。いくつかの実施形態では、ステップ（b）の測定は、ステップ（a）の投与の少なくとも2日後、少なくとも3日後、少なくとも4日後、少なくとも5日後、少なくとも6日後、少なくとも7日後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、または少なくとも4週間後に行われる。特定の実施形態では、ステップ（b）の測定は、ステップ（a）の投与の6時間～16時間後、6時間～20時間後、または6時間～24時間後に行われる。いくつかの実施形態では、ステップ（b）の測定は、ステップ（a）の投与の2日～3日後、2日～4日後、2日～5日後、2日～6日後、2日～7日後、1週間～2週間後、1週間～3週間後、または1週間～4週間後に行われる。

10

【0061】

配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化の対照レベルと比較した場合、CCNE1遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルと組み合わせた、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルの低下は、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象が、CDK2阻害剤に応答することを示している。例えば、CCNE1遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有する対象において、CDK2阻害剤での処置後に対象から得られた生体試料で、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルが低い（例えば、対照と比較した場合に減少している）または検出不能であることは、対象がCDK2阻害剤に応答することを示している。

20

【0062】

対象へのCDK2阻害剤の投与後に対象から得られた生体試料で、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化の対照レベルと比較した場合に、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルが低下していることは、（i）CCNE1遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベル、ならびに（ii）配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子の存在、1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在、及び／またはp16タンパク質（例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質）の存在と組み合わせると、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象が、CDK2阻害剤に応答することを示している。例えば、（i）CCNE1遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベル、ならびに（ii）配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子の存在、1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在、及び／またはp16タンパク質（例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質）の存在を有するヒト対象において、対象へのCDK2阻害剤の投与後にヒト対象から得られた生体試料で、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルが低い（例えば、対照と比較した場合に減少している）または検出不能であることは、ヒト対象がCDK2阻害剤に応答することを示している。

30

40

【0063】

いくつかの実施形態では、CCNE1遺伝子は、3～25の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも3の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも5の遺伝子コピー数に増幅さ

50

れる。特定の実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも7の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも10の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも12の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも14の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、CCNE1遺伝子は、少なくとも21の遺伝子コピー数に増幅される。

【0064】

特定の実施形態では、CCNE1の発現レベルは、CCNE1 mRNAのレベルである。特定の実施形態では、CCNE1の発現レベルは、CCNE1タンパク質のレベルである。

10

【0065】

特定の実施形態では、CDKN2A遺伝子は、配列番号1のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードする。

【0066】

特定の実施形態では、CDKN2A遺伝子における1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失は、表1に記載される通りである。特定の実施形態では、CDKN2A遺伝子における1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失は、Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574, 1999、Liggett and Sidransky, Biology of Neoplasia, Journal of Oncology, 16(3):1197-1206, 1998、及びCairns et al., Nature Genetics, 11:210-212, 1995（その各々の全体が参照によって本明細書に組み込まれる）に記載される通りである。

20

【0067】

対照

上記の通り、本発明の方法は、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象からの生体試料において、1つ以上のマーカー（例えば、バイオマーカーまたは薬力学的マーカー、例えば、CCNE1遺伝子の増幅、CCNE1の発現レベル、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子の存在、1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失をいっているCDKN2A遺伝子の存在、p16タンパク質（例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質）の存在、ならびに配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化）を測定することを含み得る。特定の実施形態では、ヒト対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有する。特定の実施形態では、ヒト対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有すると疑われるか、またはそれを発症するリスクがある。ある特定の態様では、1つ以上のバイオマーカーの対照レベルと比較した、1つ以上のバイオマーカーのレベル（例えば、増幅（例えば、CCNE1遺伝子について）、発現レベル（例えば、CCNE1もしくはp16タンパク質について）、またはリン酸化レベル（例えば、Rbについて））によって、CDK2阻害剤を含む処置に対するヒト対象の応答が予測される／示される。ある特定の実施形態では、（i）CCNE1遺伝子が増幅される、及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルである場合、ならびに（ii）配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子が存在する、1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子が存在する、及び／またはp16タンパク質（例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質）が存在する場合、ヒト対象はCDK2阻害剤に応答する可能性があるとして特定される。他の実施形態では、（i）CCNE1遺伝子が増幅される、及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルである場合、ならびに（ii）ヒト対象がCDK2阻害剤を投与された後のヒト対象からの生体試料中において、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルが、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでの

30

40

50

Rbリン酸化の対照レベルよりも低い場合、ヒト対象はCDK2阻害剤に応答すると特定される。さらに別の実施形態では、(i) CCNE1遺伝子が増幅される、及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルである場合、(ii) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子が存在する、1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子が存在する、及び／またはp16タンパク質（例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質）が存在する場合、ならびに(iii) ヒト対象がCDK2阻害剤を投与された後のヒト対象からの生体試料中において、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルが、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化の対照レベルよりも低い場合、ヒト対象はCDK2阻害剤に
10
と特定される。この文脈において、「対照」という用語は、CDK2阻害剤に
応答しないことが知られているヒト対象から得られた（同じ組織タイプからの）試料を含む。「対照」という用語はまた、CDK2阻害剤に
応答しないことが知られているヒト対象から過去に得られたもので、治療応答性が予測されるヒト対象から採取した試験試料と今後比較するための参照として使用される（同じ組織タイプからの）試料を含む。特定の細胞型または組織における特定のバイオマーカー（例えば、CCNE1、p16、またはRbリン酸化）の「対照」レベル（例えば、遺伝子コピー数、発現レベル、またはリン酸化レベル）は、CDK2阻害剤による処置に応答しなかった1人以上の（例えば、2人、3人、4人、5人、6人、7人、8人、9人、10人、15人、20人、25人、30人、35人、
20
もしくは40人またはそれを超える）ヒト対象におけるバイオマーカーレベル（例えば、
発現レベルまたはリン酸化レベル）の分析によってあらかじめ設定されてよい。次いで、このあらかじめ設定した参照値（これは、療法に応答しなかった複数のヒト対象から取得した平均または中央値レベル（例えば、遺伝子コピー数、発現レベル、またはリン酸化レベル）であってよい）は、試験試料との比較においてバイオマーカー（例えば、CCNE1、p16、またはRbリン酸化）の「対照」レベルに使用されてよい。そのような比較において、ヒト対象は、CCNE1遺伝子が増幅される、及び／またはCCNE1の発現レベルがあらかじめ設定した参照よりも高い場合、ならびに配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子が存在する、1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子が存在する、及び／またはp
30
16タンパク質（例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質）が存在する
場合、CDK2阻害剤に
応答すると予測される。別のそのような比較において、ヒト対象は、(i) CCNE1遺伝子が増幅される、及び／またはCCNE1の発現レベルがあらかじめ設定した参照よりも高い場合、ならびに(ii) CDK2阻害剤をヒト対象に投与した後、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルが
あらかじめ設定した参照よりも低い場合、CDK2阻害剤に
応答すると予測される。さらに別のそのような比較において、ヒト対象は、(i) CCNE1遺伝子が増幅される、及び／またはCCNE1の発現レベルがあらかじめ設定した参照よりも高い場合、(ii) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子が存在する、1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子が存在する、及び／またはp
40
16タンパク質（例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含む
p16タンパク質）が存在する場合、ならびに(iii) CDK2阻害剤をヒト対象に投与した後、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルが
あらかじめ設定した参照よりも低い場合、CDK2阻害剤に
応答すると示される。

【0068】

あるいは、特定の細胞型または組織における特定のバイオマーカーの「対照」レベルは、CDK2阻害剤による処置に応答した1人以上のヒト対象におけるバイオマーカーレベルの分析によってあらかじめ設定されてよい。次いで、このあらかじめ設定した参照値（これは、療法に応答した複数のヒト対象から取得した平均または中央値レベル（例えば、発現レベルまたはリン酸化レベル）であってよい）は、試験試料との比較において「対照」レベル（例えば、発現レベルまたはリン酸化レベル）として使用されてよい。そのような
50

比較において、ヒト対象は、分析されているバイオマーカーのレベル（例えば、CCNE1遺伝子のコピー数、CCNE1の発現レベル、p16の発現レベル、または配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベル）が、あらかじめ設定した参照に等しい、または参照と同等（例えば、参照の少なくとも85%であるが、115%未満）である場合、CDK2阻害剤に応答すると示される。

【0069】

ある特定の実施形態では、「対照」は、あらかじめ設定したカットオフ値である。カットオフ値は、典型的にはバイオマーカーのレベル（例えば、コピー数、発現レベル、またはリン酸化レベル）であり、それを超えるか、または下回ることによって目的の療法に対するヒト対象の応答性を予測すると考えられる。したがって、本明細書に記載される方法及び組成物によれば、参照レベル（例えば、CCNE1遺伝子コピー数、CCNE1発現、p16発現、または配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化の）はカットオフ値として同定され、それを超えるか、または下回ることによってCDK2阻害剤に対する応答性を予測する。本明細書に記載される方法で使用するために決定されたカットオフ値は、例えば、公表されている濃度範囲と比較され得るが、使用される方法論及び患者集団に個別化され得る。

10

【0070】

いくつかの実施形態では、CCNE1の発現レベルは、対照におけるCCNE1の発現レベルと比較した場合に増加している。例えば、分析されるCCNE1の発現レベルは、対照におけるCCNE1の発現レベルよりも、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも50倍、少なくとも75倍、もしくは少なくとも100倍高いか、または少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも100%、少なくとも200%、少なくとも300%、少なくとも400%、少なくとも500%、少なくとも600%、少なくとも700%、少なくとも800%、少なくとも900%、少なくとも1,000%、少なくとも1,500%、少なくとも2,000%、少なくとも2,500%、少なくとも3,000%、少なくとも3,500%、少なくとも4,000%、少なくとも4,500%、もしくは少なくとも5,000%高い可能性がある。

20

30

【0071】

p16タンパク質は、タンパク質が当該技術分野において既知の、または本明細書に記載されている任意のアッセイ、例えば、ウェスタンブロット、免疫組織化学、蛍光活性化細胞選別、及び酵素結合免疫アッセイなどによって検出可能な場合に存在する。いくつかの実施形態では、p16タンパク質は、健常対照におけるp16発現レベルの少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、または少なくとも30%以内の発現レベルで存在する。

【0072】

いくつかの実施形態では、分析されている配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルは、対照における配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルと比較した場合に減少している。例えば、分析されている配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルは、対照における配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルよりも、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも50倍、少なくとも75倍、もしくは少なくとも100倍低いか、または少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、もしくは100%低い可能性がある。

40

50

【0073】

生体試料

本明細書に記載される方法に好適な生体試料としては、処置を必要とするヒト対象から得られた、またはヒト対象に由来する血液または腫瘍細胞を含有する任意の試料が挙げられる。例えば、生体試料は、固形腫瘍に罹患している患者の生検からの腫瘍細胞を含有し得る。腫瘍生検は、当該技術分野において既知の様々な手段によって得られ得る。あるいは、血液試料は、血液癌に罹患している患者から得られ得る。

【0074】

生体試料は、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象から得られ得る。いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、がんである。いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、N-myc増幅神経芽細胞腫細胞、K-Ras変異体肺癌、ならびにFBW7変異及びCCNE1過剰発現を有するがんである。いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、肺扁平上皮癌、肺腺癌、膵臓腺癌、浸潤性乳癌、子宮癌肉腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、胃腺癌、食道癌、膀胱尿路上皮癌、中皮腫、または肉腫である。いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、肺腺癌、浸潤性乳癌、子宮癌肉腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、または胃腺癌である。いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、腺癌、癌腫、または嚢胞腺癌である。いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、子宮癌、卵巣癌、胃癌、食道癌、肺癌、膀胱癌、膵臓癌、または乳癌である。

【0075】

いくつかの実施形態では、乳癌は、化学療法もしくは放射線療法抵抗性乳癌、内分泌抵抗性乳癌、トラスツズマブ抵抗性乳癌、またはCDK4／6阻害に対して一次もしくは獲得抵抗性を示す乳癌である。いくつかの実施形態では、乳癌は、進行性または転移性乳癌である。

【0076】

試料中の分子（例えば、核酸またはタンパク質）の活性または完全性を保持する試料を取得及び／または保存する方法が、当業者に周知である。例えば、生体試料は、試料中の分子の変化を保持または最小化する、1つ以上の追加の薬剤、例えば、ヌクレアーゼ、プロテアーゼ、及びホスファターゼ阻害剤のうち1つ以上を含む、緩衝剤及び／または阻害剤などとさらに接触し得る。

【0077】

バイオマーカー及び薬力学的マーカーの評価

CCNE1またはp16の発現レベルは、例えば、標的遺伝子（すなわち、CCNE1またはp16をコードする遺伝子）のRNA発現として検出され得る。すなわち、CCNE1またはp16の発現レベル（量）は、CCNE1をコードする遺伝子のmRNA発現のレベルを検出及び／または測定することによって決定され得る。あるいは、CCNE1またはp16の発現レベルは、例えば、標的遺伝子（すなわち、CCNE1またはp16をコードする遺伝子）のタンパク質発現として検出され得る。すなわち、CCNE1またはp16の発現レベル（量）は、CCNE1またはp16をコードする遺伝子のタンパク質発現のレベルを検出及び／または測定することによって決定され得る。

【0078】

いくつかの実施形態では、CCNE1またはp16の発現レベルは、RNAレベルを測定することによって決定される。種々の好適な方法が、遺伝子のmRNA発現のレベルを検出及び／または測定するために用いられ得る。例えば、mRNA発現は、ノーザンブロットまたはドットブロット分析、逆転写酵素-PCR（RT-PCR、例えば、定量的RT-PCR）、in situハイブリダイゼーション（例えば、定量的in situハイブリダイゼーション）、核酸アレイ（例えば、オリゴヌクレオチドアレイまたは遺伝子チップ）及びRNAシーケンシング分析を使用して決定され得る。そのような方法の詳細は以下に、ならびに例えば、Sambrook et al., Molecular C

loning: A Laboratory Manual Second Edition vol. 1, 2 and 3. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, New York, USA, Nov. 1989、Gibson et al. (1999) Genome Res., 6 (10): 995-1001、及び Zhang et al. (2005) Environ. Sci. Technol., 39 (8): 2777-2785、米国特許公開第2004086915号、欧州特許第0543942号、及び米国特許第7,101,663号、Kukurba et al. (2015) Cold Spring Harbor Protocols, 2015 (11): 951-69 (その各々の開示全体が参照によって本明細書に組み込まれる)に記載されている。

10

【0079】

一例では、生体試料中における1つ以上の別個のmRNA集団の存在または量は、生体試料から全mRNAを単離し(例えば、Sambrook et al. (上記)及び米国特許第6,812,341号を参照のこと)、単離mRNAをアガロースゲル電気泳動にかけてmRNAをサイズで分離させることによって決定され得る。次いで、サイズ分離されたmRNAは、ニトロセルロース膜などの固体支持体に(例えば、拡散によって)転写される。次いで、生体試料中における1つ以上のmRNA集団の存在または量は、目的のmRNA配列に相補的な1つ以上の検出可能に標識されたポリヌクレオチドプローブを使用して決定され得、このプローブは結合することでそれらの対応するmRNA集団を検出可能にする。検出可能な標識としては、例えば、蛍光標識(例えば、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリド、アロフィコシアニン、またはフィコエリトリン)、発光標識(例えば、ユーロピウム、テルビウム、Quantum Dot Corporation, Palo Alto, CAによって供給されるQdot (商標)ナノ粒子)、放射性標識(例えば、¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S、³²P、³³P、または³H)、及び酵素(西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベーターガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼ)標識が挙げられる。

20

【0080】

いくつかの実施形態では、CCNE1またはp16の発現レベルは、タンパク質レベルを測定することによって決定される。種々の好適な方法が、標的遺伝子のタンパク質発現のレベルを検出及び／または測定するために用いられ得る。例えば、CCNE1またはp16タンパク質発現は、ウェスタンブロット、酵素結合免疫吸着法(「ELISA」)、蛍光活性化細胞選別、または免疫組織化学分析(例えば、それぞれCCNE1特異的またはp16特異的抗体を使用する)を使用して決定され得る。そのような方法の詳細は以下に、及び例えば、上記のSambrook et al.に記載されている。

30

【0081】

一例では、生体試料中における1つ以上の別個のタンパク質集団(例えば、CCNE1またはp16)の存在または量は、ウェスタンブロット分析によって、例えば、生体試料から全タンパク質を単離し(例えば、Sambrook et al. (上記)を参照のこと)、単離タンパク質をアガロースゲル電気泳動にかけてタンパク質をサイズで分離させることによって決定され得る。次いで、サイズ分離されたタンパク質は、ニトロセルロース膜などの固体支持体に(例えば、拡散によって)転写される。次いで、生体試料中における1つ以上のタンパク質集団の存在または量は、1つ以上の抗体プローブ、例えば、目的のタンパク質(例えば、CCNE1またはp16)に特異的な第1抗体、及び検出可能に標識された、第1抗体に特異的な第2抗体を使用して決定され得、この抗体は結合することで対応するタンパク質集団を検出可能にする。ウェスタンブロット分析での使用に好適な、検出可能な標識は当該技術分野において既知である。

40

【0082】

遺伝子発現(例えば、mRNAまたはタンパク質発現)を検出または測定する方法は、複数の試料の迅速な調製、処理、及び分析を可能にする形式で場合により実施され得る。こ

50

れは、例えば、マルチウェルアッセイプレート（例えば、96ウェルもしくは386ウェル）またはアレイ（例えば、核酸チップもしくはタンパク質チップ）中で行われ得る。様々な試薬の原液が手作業で、またはロボット制御で提供され得、その後の試料調製（例えば、RT-PCR、標識化、もしくは細胞固定）、ピペッティング、希釈、混合、分配、洗浄、インキュベーション（例えば、ハイブリダイゼーション）、試料の読取り、データ収集（光学データ）及び／または分析（コンピュータ支援画像解析）は、市販の解析ソフトウェア、ロボット工学、及びアッセイから生成されたシグナルを検出できる検出機器を使用してロボット制御で行われ得る。そのような検出器の例としては、分光光度計、ルミノメーター、蛍光光度計、及び放射性同位体の崩壊を測定する装置が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なハイスループットの細胞に基づくアッセイ（例えば、細胞内の標的タンパク質の存在またはレベルを検出する）は、ArrayScan（登録商標）VTI HCSリーダーまたはKineticScan（登録商標）HCSリーダー技術（Cellomics Inc., Pittsburgh, PA）を利用し得る。

10

【0083】

いくつかの実施形態では、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするCDKN2A遺伝子の存在及び／または1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDKN2A遺伝子の存在は、CDKN2A遺伝子のDNA配列（例えば、ゲノムDNAもしくはcDNA）を評価することによって、またはCDKN2A遺伝子のRNA配列（例えば、RNA、例えば、mRNA）を評価することによって決定される。核酸シーケンシング分析を実施する方法は、当該技術分野において既知であり、上に記載されている。CDKN2A遺伝子が配列番号1のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードすることを妨げる、不活性化核酸置換及び／または欠失の非限定的な例は、上記表1に記載されている。特定の実施形態では、CDKN2A遺伝子における1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失は、Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574, 1999、Liggett and Sidransky, Biology of Neoplasia, Journal of Oncology, 16(3):1197-1206, 1998、及びCairns et al., Nature Genetics, 11:210-212, 1995（その各々の全体が参照によって本明細書に組み込まれる）に記載される通りである。

20

30

【0084】

いくつかの実施形態では、1つ以上の不活性化核酸置換または欠失を欠いている遺伝子の発現レベルまたは遺伝子の存在は、遺伝子のコピー数多型（CNV）を評価することによって決定される。遺伝子（例えば、CCNE1遺伝子及び／またはCDKN2A遺伝子）のCNVは、種々の好適な方法によって決定／同定され得る。例えば、CNVは、蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）、multiplex ligation dependent probe amplification（MLPA）、アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション（aCGH）、一塩基多型（SNP）アレイ、及び次世代シーケンシング（NGS）技術を使用して決定され得る。

【0085】

一例では、生体試料中における1つ以上の別個の遺伝子のコピー数多型は、MLPAによって、例えば、生体試料からDNA検体を抽出し（例えば、Sambrook et al.（上記）及び米国特許第6,812,341号を参照のこと）、MLPAプローブの混合物を使用して目的のDNA配列（例えば、CCNE1またはCDKN2A）を増幅することによって決定され得る。各MLPAプローブは、単一のプローブにライゲートさせるために、すぐ隣接する標的DNA配列（例えば、CCNE1またはCDKN2A）にハイブリダイズする2つのオリゴヌクレオチドからなる。ライゲートされたプローブは、蛍光標識された1つのPCRプライマーを用いたPCRによって増幅され、キャピラリー電気泳動による断片分離中に増幅産物の可視化を可能にする。生体試料中における1つ以上の目的の遺伝子の存在、欠如または増幅は、PCR由来の蛍光を測定し、正規化後のPC

40

50

R産物の量を定量して、それを対照DNA試料と比較することによって算出される。

【0086】

配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルは、種々の好適な方法によって検出され得る。例えば、リン酸化状態は、ウェスタンブロット、ELISA、蛍光活性化細胞選別、または免疫組織化学分析を使用して決定され得る。そのような方法の詳細は以下に、及び例えば、上記のSambrook et alに記載されている。

【0087】

遺伝子発現を検出または測定する方法（上記）と同様に、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルを検出または測定する方法が、複数の試料の迅速な調製、処理、及び分析を可能にする形式で場合により実施され得る。

10

【0088】

CDK2阻害剤

本開示の方法に有用な化合物は、CDK2阻害剤である。いくつかの実施形態では、CDK2阻害剤は、CDK2、CDK4、及びCDK6を阻害する。いくつかの実施形態では、CDK2阻害剤は、CDK1及びCDK9よりもCDK2を選択的に阻害する。いくつかの実施形態では、CDK2阻害剤は、CDK4及びCDK6よりもCDK2を選択的に阻害する。いくつかの実施形態では、CDK2阻害剤は、CDK1、CDK9、CDK4、及びCDK6よりもCDK2を選択的に阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、実施例A、B、及びCの方法に従ってIC50を測定することによって算出されるように、CDK1及びCDK9よりもCDK2に対して約2倍、3倍、約5倍、約10倍、約15倍、または約20倍選択的である。いくつかの実施形態では、化合物は、実施例A、B、C、D、及びEの方法に従ってIC50を測定することによって算出されるように、CDK1、CDK9、CDK4、またはCDK6よりもCDK2に対して約2倍、3倍、約5倍、約10倍、約15倍、または約20倍選択的である。いくつかの実施形態では、化合物は、実施例A、D、及びEの方法に従ってIC50を測定することによって算出されるように、CDK4及びCDK6よりもCDK2に対して約2倍、3倍、約5倍、約10倍、約15倍、または約20倍選択的である。

20

【0089】

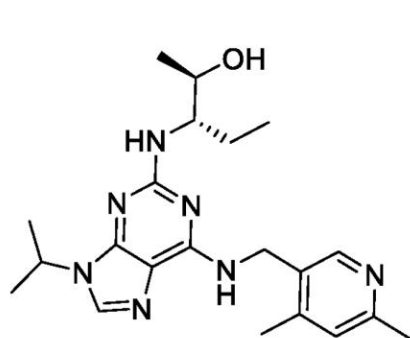
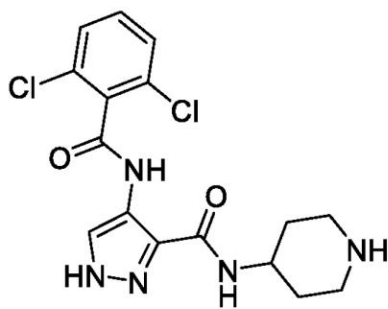
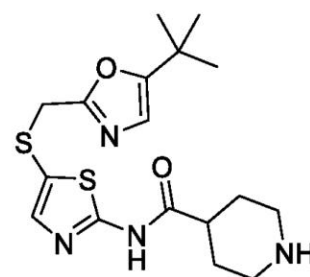
いくつかの実施形態では、CDK2阻害剤は、ジナシクリブ（Merck）、アルボシクリブ（alvociclib）（Tolero Pharmaceuticals）、セリシクリブ（Cyclacel Pharmaceuticals）、ロニシクリブ（Bayer）、ミルシクリブ（milciclib）（Nerviano）、アベマシクリブ（Eli Lilly）、トリラクリシブ（G1 Therapeutics）、CYC065（Cyclacel Pharmaceuticals）、AT-7519（Astex Therapeutics, J Med. Chem., 2008, 51, 4986）、BMS-387032/SNS032（Sunesis, J Med. Chem., 2004, 47, 1719）、TG02（Tajara Pharmaceuticals）、R547（Roche, Mol. Can. Ther. 2006, 2644）、AZD5438（AstraZeneca, Mol. Can. Ther. 2009, 1856）、RGB-286638（Agennix, Leukemia, 2013, 2366）、AMG295（Amgen, WO2009/085185）、PHA-793887（Nerviano, BMC, 2010 18, 1844）、ZK-304709（Biomed. Pharmacother. 2006, 269）、及びAG-024322（Pfizer, Cancer Res. 2005, 1045）、または前述したもののいずれか1つの薬学的に許容される塩である。CYC065、AT7519、BMS-387032/SN032、TG02、R547、AZD5438、RGB-286638、AMG925、PHA-793887、ZK-304709、及びAG-24322の化学構造が以下に提供される：

30

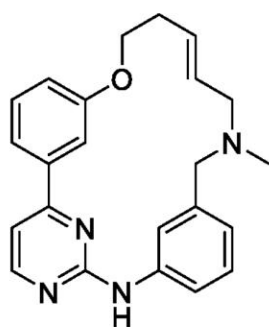
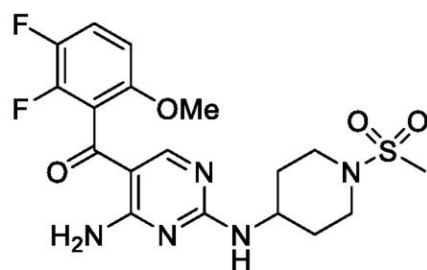
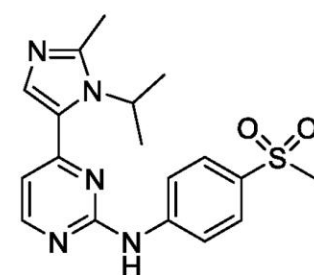
40

50

【化 2】

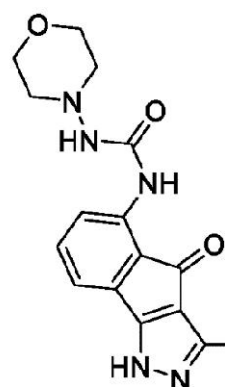
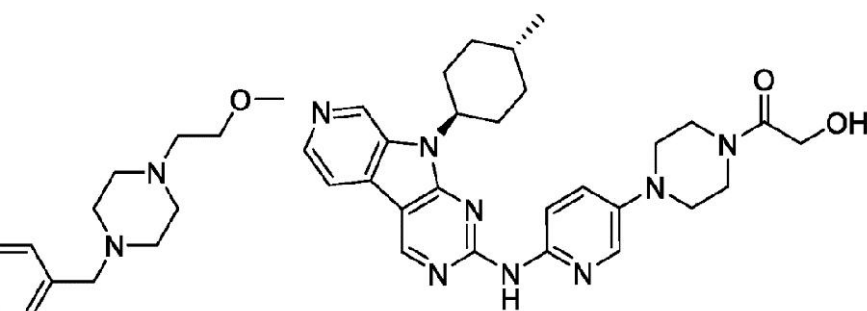
**CYC065****AT7519****BMS-387032/SNS032**

10

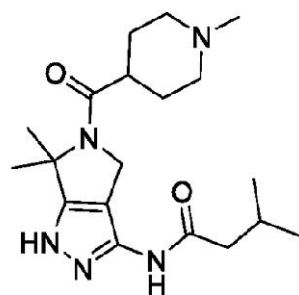
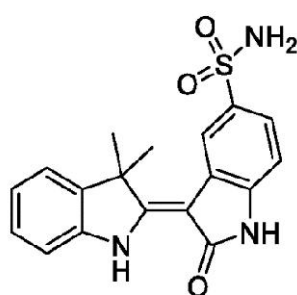
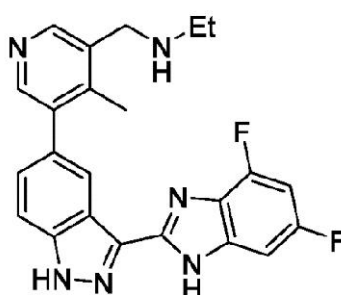
**TG02****R547****AZD5438**

20

【化 3】

**RGB-286638****AMG925**

30

**PHA-793887****ZK-304709****AG-24322**

40

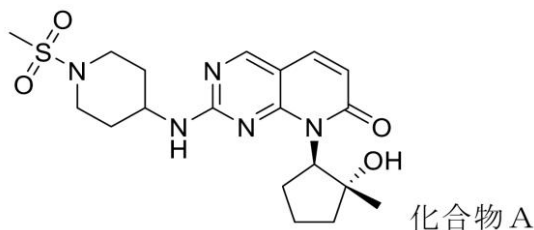
【0090】

いくつかの実施形態では、CDK2阻害剤は、以下の構造を有する化合物A（8-（（1

50

R, 2R) - 2-ヒドロキシ-2-メチルシクロペンチル) - 2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン)、またはその薬学的に許容される塩である：

【化4】



10

(8-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロペンチル]-2-{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン、米国特許出願公開第2018/0044344号の51ページ、段落[0987]を参照し、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる)。

【0091】

いくつかの実施形態では、化合物は、米国特許出願公開第2018/0044344号(その全体が参照によって本明細書に組み込まれる)における、実施形態もしくは例示的な化合物のいずれかにおける化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

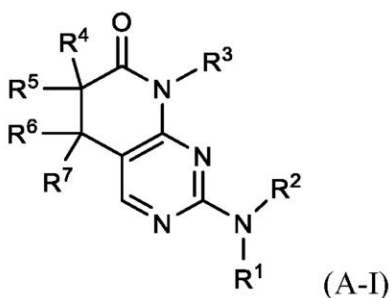
【0092】

いくつかの実施形態では、化合物は、2019年10月10日出願の米国特許出願第16/598,777号における、または2019年2月15日出願の米国仮特許出願第62/806,269号(その各々の全体が参照によって本明細書に組み込まれる)における、実施形態もしくは例示的な化合物のいずれかにおける化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0093】

特定の実施形態では、CDK2阻害剤は、式(A-I)：

【化5】



30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R¹が、H、C₁~6アルキル、及びC₁~6ハロアルキルから選択され、

R²が、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~10シクロアルキル、C₆~10アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキル、C₆~10アリール-C₁~4アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~4アルキル、5~10員ヘテロアリール-C₁~4アルキル、C(=O)R^b、C(=O)NR^cR^d、C(=O)OR^a、C(=NR^e)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、S(=O)R^b、S(=O)NR^cR^d、NR^cS(=O)₂R^b、NR^cS(=O)₂NR^cR^d、S(=O)₂R^b、及びS(=O)₂NR^cR^dから選択され、当該C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~10シクロアルキル、C₆~10アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキル、C₆~10アリール-C₁~4

40

50

アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR²A置換基で場合により置換され、

各R^a、R^c、及びR^dが、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR²A置換基で場合により置換され、

各R^bが、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR²A置換基で場合により置換され、

各R^eが、H、CN、OH、C₁～4アルキル、及びC₁～4アルコキシから独立して選択され、

各R^fが、H、C₁～4アルキル、及びC₁～4ハロアルキルから独立して選択され、R³が、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、C₆～10アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR³A置換基で場合により置換され、

R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷が、以下の群(a)または(b)の定義を有し、

群(A)：

R⁴及びR⁵が、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、及びC₃～6シクロアルキルから独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、及びC₃～6シクロアルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換されるか、

あるいは代わりに、R⁴及びR⁵が、それらが結合している炭素原子と共に3、4、5、6、もしくは7員シクロアルキル環または3、4、5、6、もしくは7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換され、

R⁶及びR⁷が、H、D、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、及びC₃～6シクロアルキルから独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、及びC₃～6シクロアルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換されるか、

あるいは代わりに、R⁶及びR⁷が、それらが結合している炭素原子と共に3、4、5、6、もしくは7員シクロアルキル環または3、4、5、6、もしくは7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換され、

群 (B) :

R⁴ 及び R⁵ が、H、ハロ、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、及び C₃～6 シクロアルキルから独立して選択され、当該 C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、及び C₃～6 シクロアルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^G 置換基で場合により置換されるか、

あるいは代わりに、R⁴ 及び R⁵ が、それらが結合している炭素原子と共に3、4、5、6、もしくは7員シクロアルキル環または3、4、5、6、もしくは7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^G 置換基で場合により置換され、

R⁶ 及び R⁷ が、ハロ、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、及び C₃～6 シクロアルキルから独立して選択され、当該 C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、及び C₃～6 シクロアルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^G 置換基で場合により置換されるか、

あるいは代わりに、R⁶ 及び R⁷ が、それらが結合している炭素原子と共に3、4、5、6、もしくは7員シクロアルキル環または3、4、5、6、もしくは7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^G 置換基で場合により置換され、

各 R^{2A} が、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～10 シクロアルキル、C₆～10 アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、C₆～10 アリール-C₁～4 アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁～4 アルキル、ORa₁、SRa₁、C(=O)Rb₁、C(=O)NRC₁Rd₁、C(=O)ORa₁、OC(=O)Rb₁、OC(=O)NRC₁Rd₁、NRC₁Rd₁、NRC₁C(=O)Rb₁、NRC₁C(=O)ORb₁、NRC₁C(=O)NRC₁Rd₁、C(=NRe)Rb₁、C(=NRe)NRC₁Rd₁、NRC₁C(=NRe)NRC₁Rd₁、NHORa₁、NRC₁S(=O)Rb₁、NRC₁S(=O)NRC₁Rd₁、S(=O)Rb₁、S(=O)NRC₁Rd₁、NRC₁S(=O)₂Rb₁、NRC₁S(=O)₂NRC₁Rd₁、S(=O)₂Rb₁、S(=O)(=NRf)Rb₁、及び S(=O)₂NRC₁Rd₁ から独立して選択され、当該 C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～10 シクロアルキル、C₆～10 アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、C₆～10 アリール-C₁～4 アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び 5～10員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^{2B} 置換基で場合により置換され、

各 Ra₁、Rc₁、及び Rd₁ が、H、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～10 シクロアルキル、C₆～10 アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、C₆～10 アリール-C₁～4 アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び 5～10員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルから独立して選択され、当該 C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～10 シクロアルキル、C₆～10 アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、C₆～10 アリール-C₁～4 アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び 5～10員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^{2B} 置換基で場合により置換され、

各 Rb₁ が、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハ

10

20

30

40

50

ロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^2B 置換基で場合により置換され、

各 R^3A が、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキル、 ORa_2 、 SRa_2 、 $C(=O)Rb_2$ 、 $C(=O)NRc_2Rd_2$ 、 $C(=O)ORa_2$ 、 $OC(=O)Rb_2$ 、 $OC(=O)NRc_2Rd_2$ 、 NRc_2Rd_2 、 $NRc_2C(=O)Rb_2$ 、 $NRc_2C(=O)ORb_2$ 、 $NRc_2C(=O)NRc_2Rd_2$ 、 $C(=NRe)Rb_2$ 、 $C(=NRe)NRc_2Rd_2$ 、 $NRc_2C(=NRe)NRc_2Rd_2$ 、 $NHORa_2$ 、 $NRc_2S(=O)Rb_2$ 、 $NRc_2S(=O)NRc_2Rd_2$ 、 $S(=O)Rb_2$ 、 $S(=O)NRc_2Rd_2$ 、 $NRc_2S(=O)_2Rb_2$ 、 $NRc_2S(=O)_2NRc_2Rd_2$ 、 $S(=O)_2Rb_2$ 、 $S(=O)(=NRf)Rb_2$ 、及び $S(=O)_2NRc_2Rd_2$ から独立して選択され、当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^3B 置換基で場合により置換され、

各 Ra_2 、 Rc_2 、及び Rd_2 が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^3B 置換基で場合により置換され、

各 Rb_2 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^3B 置換基で場合により置換され、

各 R^2B 及び R^3B が、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキル、 ORa_2_3 、 SRa_2_3 、 $C(=O)Rb_2_3$ 、 $C(=O)NRc_2_3Rd_2_3$ 、 $C(=O)ORa_2_3$ 、 $OC(=O)Rb_2_3$ 、 $OC(=O)NRc_2_3Rd_2_3$ 、 $NRc_2_3Rd_2_3$ 、 $NRc_2_3C(=O)Rb_2_3$ 、 $NRc_2_3C(=O)ORb_2_3$ 、 $NRc_2_3C(=O)NRc_2_3$

10

20

30

40

50

R d 2 3、C (=N R e) R b 2 3、C (=N R e) N R c 2 3 R d 2 3、N R c 2 3 C (=N R e) N R c 2 3 R d 2 3、N H O R a 2 3、N R c 2 3 S (=O) R b 2 3、N R c 2 3 S (=O) N R c 2 3 R d 2 3、S (=O) R b 2 3、S (=O) N R c 2 3 R d 2 3、N R c 2 3 S (=O) 2 R b 2 3、N R c 2 3 S (=O) 2 N R c 2 3 R d 2 3、S (=O) 2 R b 2 3、S (=O) (=N R f) R b 2 3、及び S (=O) 2 N R c 2 3 R d 2 3 から独立して選択され、当該 C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキニル、C 1 ~ 6 ハロアルキル、C 3 ~ 7 シクロアルキル、フェニル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、C 3 ~ 7 シクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、フェニル - C 1 ~ 4 アルキル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、及び 5 ~ 6 員ヘテロアリール - C 1 ~ 4 アルキルは各々、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの独立して選択される R G 置換基で場合により置換され、

各 R a 2 3、R c 2 3、及び R d 2 3 が、H、C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキニル、C 1 ~ 6 ハロアルキル、C 3 ~ 7 シクロアルキル、フェニル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、C 3 ~ 7 シクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、フェニル - C 1 ~ 4 アルキル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、及び 5 ~ 6 員ヘテロアリール - C 1 ~ 4 アルキルから独立して選択され、当該 C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキニル、C 1 ~ 6 ハロアルキル、C 3 ~ 7 シクロアルキル、フェニル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、C 3 ~ 7 シクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、フェニル - C 1 ~ 4 アルキル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、及び 5 ~ 6 員ヘテロアリール - C 1 ~ 4 アルキルは各々、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの独立して選択される R G 置換基で場合により置換され、

各 R b 2 3 が、C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキニル、C 1 ~ 6 ハロアルキル、C 3 ~ 7 シクロアルキル、フェニル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、C 3 ~ 7 シクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、フェニル - C 1 ~ 4 アルキル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、及び 5 ~ 6 員ヘテロアリール - C 1 ~ 4 アルキルから独立して選択され、その各々が、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの独立して選択される R G 置換基で場合により置換され、

各 R G が、O H、N O 2、C N、ハロ、C 1 ~ 3 アルキル、C 2 ~ 3 アルケニル、C 2 ~ 3 アルキニル、C 1 ~ 3 ハロアルキル、シアノ - C 1 ~ 3 アルキル、H O - C 1 ~ 3 アルキル、C 1 ~ 3 アルコキシ - C 1 ~ 3 アルキル、C 1 ~ 3 アルコキシ、C 1 ~ 3 ハロアルコキシ、アミノ、C 1 ~ 3 アルキルアミノ、ジ (C 1 ~ 3 アルキル) アミノ、チオ、C 1 ~ 3 アルキルチオ、C 1 ~ 3 アルキルスルフィニル、C 1 ~ 3 アルキルスルホニル、カルバミル、C 1 ~ 3 アルキルカルバミル、ジ (C 1 ~ 3 アルキル) カルバミル、カルボキシ、C 1 ~ 3 アルキルカルボニル、C 1 ~ 3 アルコキシカルボニル、C 1 ~ 3 アルキルカルボニルオキシ、C 1 ~ 3 アルキルカルボニルアミノ、C 1 ~ 3 アルコキシカルボニルアミノ、C 1 ~ 3 アルキルアミノカルボニルオキシ、C 1 ~ 3 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C 1 ~ 3 アルキルアミノスルホニル、ジ (C 1 ~ 3 アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C 1 ~ 3 アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ (C 1 ~ 3 アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C 1 ~ 3 アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ (C 1 ~ 3 アルキル) アミノカルボニルアミノから独立して選択される。

【0094】

いくつかの実施形態では、R 1 は H である。

【0095】

いくつかの実施形態では、R 2 は、C 3 ~ 7 シクロアルキル、フェニル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、C 3 ~ 7 シクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、フェニル - C 1 ~ 4 アルキル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル - C 1 ~ 4 アルキル、及び 5 ~ 6 員ヘテロアリール - C 1 ~ 4 アルキルから選択され、その各々が、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの独立して選択される R 2 A 置換基で場合により置換される。

【0096】

いくつかの実施形態では、R²は、4～7員ヘテロシクロアルキル及びフェニルから選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR²A置換基で置換される。

【0097】

いくつかの実施形態では、R²は、ピペリジン-4-イル及びフェニルから選択され、その各々が、1つのR²A置換基で場合により置換される。

【0098】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つのR²Aが、S(=O)₂R^{b1}及びS(=O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択され、R^{b1}はC₁～3アルキルであり、R^{c1}及びR^{d1}は各々、H及びC₁～3アルキルから独立して選択される。

10

【0099】

いくつかの実施形態では、各R²Aは、S(=O)₂CH₃及びS(=O)₂NH₂から独立して選択される。

【0100】

いくつかの実施形態では、R²は、S(=O)₂R^{b1}で置換されたピペリジン-4-イルであるか、またはR²は、S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}で置換されたフェニルである。

【0101】

いくつかの実施形態では、R²は、S(=O)₂CH₃で置換されたピペリジン-4-イルであるか、またはR²は、S(=O)₂NH₂で置換されたフェニルである。

20

【0102】

いくつかの実施形態では、R³は、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR³A置換基で場合により置換される。

【0103】

いくつかの実施形態では、R³は、C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから選択され、その各々が、1つまたは2つの独立して選択されるR³A置換基で場合により置換される。

30

【0104】

いくつかの実施形態では、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR³A置換基で場合により置換されるR³は、1, 1-ジフルオロブタン-2-イル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロフラン-3-イル、及び(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルから選択される。

【0105】

いくつかの実施形態では、各R³Aは、H、ハロ、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択される。

40

【0106】

いくつかの実施形態では、R⁴及びR⁵は各々、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択されるか、または代わりに、R⁴及びR⁵は、それらが結合している炭素原子と共に3、4、5、もしくは6員シクロアルキル環を形成する。

【0107】

いくつかの実施形態では、R⁴及びR⁵は、それらが結合している炭素原子と共に3、4、5、6、または7員シクロアルキル環を形成する。

【0108】

いくつかの実施形態では、R⁴及びR⁵は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成する。

50

【0109】

いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 は、独立して $C_1 \sim 3$ アルキルまたは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルである。

【0110】

いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 は、独立して $C_1 \sim 3$ アルキルである。

【0111】

いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 は、独立してメチルである。

【0112】

いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成するか、または R^4 及び R^5 は、独立して $C_1 \sim 3$ アルキルである。

10

【0113】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は各々、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択される。

【0114】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は各々 H である。

【0115】

いくつかの実施形態では、

R^1 は H であり、

R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される $R^2 A$ 置換基で場合により置換され、

20

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される $R^3 A$ 置換基で場合により置換され、

30

R^4 及び R^5 は各々、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択されるか、

または代わりに、 R^4 及び R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に3、4、5、もしくは6員シクロアルキル環を形成し、

R^6 及び R^7 は各々、 H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、

各 $R^2 A$ は、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=O)OR^{a1}$ 、 $OC(=O)R^{b1}$ 、 $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NHOR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(=O)_2R^{b1}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、

40

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、

各 R^{b1} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、

各 $R^3 A$ は、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(=O)R^{b2}$ 、 $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=O)OR^{a2}$ 、 $OC(=O)R^{b2}$ 、 $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NHOR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S$

50

(=O)₂NR^c₂R^d₂、S(=O)₂R^b₂、及びS(=O)₂NR^c₂R^d₂から独立して選択され、

各R^a₂、R^c₂、及びR^d₂は、H、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択され、

各R^b₂は、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択される。

【0116】

いくつかの実施形態では、

R¹はHであり、

R²は、4～7員ヘテロシクロアルキル及びフェニルから選択され、その各々が1つのR²A基によって置換され、

R²Aは、S(=O)₂R^b₁またはS(=O)₂NR^c₁R^d₁であり、

R^b₁はC₁～3アルキルであり、

R^c₁及びR^d₁は各々、H及びC₁～3アルキルから独立して選択され、

R³は、C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR³A置換基で場合により置換され、

各R³Aは、H、ハロ、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択され、

R⁴及びR⁵は各々メチルであるか、

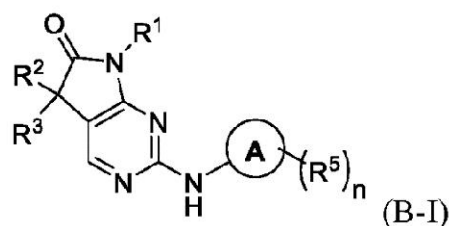
またはR⁴及びR⁵は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成し、

R⁶及びR⁷は各々Hである。

【0117】

特定の実施形態では、CDK2阻害剤は、式(B-I)：

【化6】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

nが、0、1、2、3、4、5、及び6から選択される整数であり、

環部分Aが、3～14員シクロアルキルまたは4～14員ヘテロシクロアルキルであり、環部分Aが、当該3～14員シクロアルキルまたは4～14員ヘテロシクロアルキルの飽和または部分飽和環で式(I)のNH基に結合していて、

R¹が、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～14シクロアルキル、6～14員アリール、4～14員ヘテロシクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、C₃～14シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～14員アリール-C₁～4アルキル、4～14員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～14員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから選択され、当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～14シクロアルキル、6～14員アリール、4～14員ヘテロシクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、C₃～14シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～14員アリール-C₁～4アルキル、4～14員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～14員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの独立して選択されるR⁴置換基によって場合により置換され、

R²及びR³が各々、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、

C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、1つ、2つ、3つ、もしくは4つの独立して選択されるR^G置換基によって場合により置換されるか、

またはR₂及びR₃が、それらが結合している炭素原子と共に環Bを形成し、環Bが、3～7員シクロアルキル環または4～7員ヘテロシクロアルキル環であり、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基によって場合により置換され、

各R₄が、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキル、OR_{a4}、SR_{a4}、NHOR_{a4}、C(O)R_{b4}、C(O)NR_{c4}R_{d4}、C(O)NR_{c4}(OR_{a4})、C(O)OR_{a4}、OC(O)R_{b4}、OC(O)NR_{c4}R_{d4}、NR_{c4}R_{d4}、NR_{c4}NR_{c4}R_{d4}、NR_{c4}C(O)R_{b4}、NR_{c4}C(O)OR_{a4}、NR_{c4}C(O)NR_{c4}R_{d4}、C(=NRe₄)R_{b4}、C(=NRe₄)NR_{c4}R_{d4}、NR_{c4}C(=NRe₄)NR_{c4}R_{d4}、NR_{c4}C(=NRe₄)R_{b4}、NR_{c4}S(O)NR_{c4}R_{d4}、NR_{c4}S(O)R_{b4}、NR_{c4}S(O)₂R_{b4}、NR_{c4}S(O)(=NRe₄)R_{b4}、NR_{c4}S(O)₂NR_{c4}R_{d4}、S(O)R_{b4}、S(O)NR_{c4}R_{d4}、S(O)₂R_{b4}、S(O)₂NR_{c4}R_{d4}、OS(O)(=NRe₄)R_{b4}、OS(O)₂R_{b4}、S(O)(=NRe₄)R_{b4}、SF₅、P(O)R_{f4}R_{g4}、OP(O)(OR_{h4})(OR_{i4})、P(O)(OR_{h4})(OR_{i4})、及びBR_{j4}R_{k4}から独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR_{4A}置換基で場合により置換され、

各R₅が、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキル、OR_{a5}、SR_{a5}、NHOR_{a5}、C(O)R_{b5}、C(O)NR_{c5}R_{d5}、C(O)NR_{c5}(OR_{a5})、C(O)OR_{a5}、OC(O)R_{b5}、OC(O)NR_{c5}R_{d5}、NR_{c5}R_{d5}、NR_{c5}NR_{c5}R_{d5}、NR_{c5}C(O)R_{b5}、NR_{c5}C(O)OR_{a5}、NR_{c5}C(O)NR_{c5}R_{d5}、C(=NRe₅)R_{b5}、C(=NRe₅)NR_{c5}R_{d5}、NR_{c5}C(=NRe₅)NR_{c5}R_{d5}、NR_{c5}C(=NRe₅)R_{b5}、NR_{c5}S(O)NR_{c5}R_{d5}、NR_{c5}S(O)R_{b5}、NR_{c5}S(O)₂R_{b5}、NR_{c5}S(O)(=NRe₅)R_{b5}、NR_{c5}S(O)₂NR_{c5}R_{d5}、S(O)R_{b5}、S(O)NR_{c5}R_{d5}、S(O)₂R_{b5}、S(O)₂NR_{c5}R_{d5}、OS(O)(=NRe₅)R_{b5}、OS(O)₂R_{b5}、S(O)(=NRe₅)R_{b5}、SF₅、P(O)R_{f5}R_{g5}、OP(O)(OR_{h5})(OR_{i5})、P(O)(OR_{h5})(OR_{i5})、及びBR_{j5}R_{k5}から独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～

10

20

30

40

50

10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁵A置換基で場合により置換され、

各R⁴Aが、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキル、ORa₄₁、SRa₄₁、NHORa₄₁、C(O)Rb₄₁、C(O)NRc₄₁Rd₄₁、C(O)NRc₄₁(ORa₄₁)、C(O)ORa₄₁、OC(O)Rb₄₁、OC(O)NRc₄₁Rd₄₁、NRc₄₁Rd₄₁、NRc₄₁NRc₄₁Rd₄₁、NRc₄₁C(O)Rb₄₁、NRc₄₁C(O)ORa₄₁、NRc₄₁C(O)NRc₄₁Rd₄₁、C(=NRe₄₁)Rb₄₁、C(=NRe₄₁)NRc₄₁Rd₄₁、NRc₄₁C(=NRe₄₁)NRc₄₁Rd₄₁、NRc₄₁C(=NRe₄₁)Rb₄₁、NRc₄₁S(O)NRc₄₁Rd₄₁、NRc₄₁S(O)Rb₄₁、NRc₄₁S(O)₂Rb₄₁、NRc₄₁S(O)(=NRe₄₁)Rb₄₁、NRc₄₁S(O)₂NRc₄₁Rd₄₁、S(O)Rb₄₁、S(O)NRc₄₁Rd₄₁、S(O)₂Rb₄₁、S(O)₂NRc₄₁Rd₄₁、OS(O)(=NRe₄₁)Rb₄₁、OS(O)₂Rb₄₁、S(O)(=NRe₄₁)Rb₄₁、SF₅、P(O)Rf₄₁Rg₄₁、OP(O)(ORh₄₁)(ORi₄₁)、P(O)(ORh₄₁)(ORi₄₁)、及びBRj₄₁Rk₄₁から独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して

選択されるR⁴B置換基で場合により置換され、

各R⁴Bが、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキル、ORa₄₂、SRa₄₂、NHORa₄₂、C(O)Rb₄₂、C(O)NRc₄₂Rd₄₂、C(O)NRc₄₂(ORa₄₂)、C(O)ORa₄₂、OC(O)Rb₄₂、OC(O)NRc₄₂Rd₄₂、NRc₄₂Rd₄₂、NRc₄₂NRc₄₂Rd₄₂、NRc₄₂C(O)Rb₄₂、NRc₄₂C(O)ORa₄₂、NRc₄₂C(O)NRc₄₂Rd₄₂、C(=NRe₄₂)Rb₄₂、C(=NRe₄₂)NRc₄₂Rd₄₂、NRc₄₂C(=NRe₄₂)NRc₄₂Rd₄₂、NRc₄₂C(=NRe₄₂)Rb₄₂、NRc₄₂S(O)NRc₄₂Rd₄₂、NRc₄₂S(O)Rb₄₂、NRc₄₂S(O)₂Rb₄₂、NRc₄₂S(O)(=NRe₄₂)Rb₄₂、NRc₄₂S(O)₂NRc₄₂Rd₄₂、S(O)Rb₄₂、S(O)NRc₄₂Rd₄₂、S(O)₂Rb₄₂、S(O)₂NRc₄₂Rd₄₂、OS(O)(=NRe₄₂)Rb₄₂、OS(O)₂Rb₄₂、S(O)(=NRe₄₂)Rb₄₂、SF₅、P(O)Rf₄₂Rg₄₂、OP(O)(ORh₄₂)(ORi₄₂)、P(O)(ORh₄₂)(ORi₄₂)、及びBRj₄₂Rk₄₂から独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して

選択されるR^G置換基で場合により置換され、

各 R⁵A が、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキル、ORa⁵1、SRa⁵1、NHORa⁵1、C(O)Rb⁵1、C(O)NRC⁵1Rd⁵1、C(O)NRC⁵1(ORa⁵1)、C(O)ORa⁵1、OC(O)Rb⁵1、OC(O)NRC⁵1Rd⁵1、NRC⁵1Rd⁵1、NRC⁵1NRC⁵1Rd⁵1、NRC⁵1C(O)Rb⁵1、NRC⁵1C(O)ORa⁵1、NRC⁵1C(O)NRC⁵1Rd⁵1、C(=NRe⁵1)Rb⁵1、C(=NRe⁵1)NRC⁵1Rd⁵1、NRC⁵1C(=NRe⁵1)NRC⁵1Rd⁵1、NRC⁵1C(=NRe⁵1)Rb⁵1、NRC⁵1S(O)NRC⁵1Rd⁵1、NRC⁵1S(O)Rb⁵1、NRC⁵1S(O)₂Rb⁵1、NRC⁵1S(O)(=NRe⁵1)Rb⁵1、NRC⁵1S(O)₂NRC⁵1Rd⁵1、S(O)Rb⁵1、S(O)NRC⁵1Rd⁵1、S(O)₂Rb⁵1、S(O)₂NRC⁵1Rd⁵1、OS(O)(=NRe⁵1)Rb⁵1、OS(O)₂Rb⁵1、S(O)(=NRe⁵1)Rb⁵1、SF₅、P(O)Rf⁵1Rg⁵1、OP(O)(ORh⁵1)(ORi⁵1)、P(O)(ORh⁵1)(ORi⁵1)、及びBRj⁵1Rk⁵1 から独立して選択され、当該C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁵B置換基で場合により置換され、

各 R⁵B が、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキル、ORa⁵2、SRa⁵2、NHORa⁵2、C(O)Rb⁵2、C(O)NRC⁵2Rd⁵2、C(O)NRC⁵2(ORa⁵2)、C(O)ORa⁵2、OC(O)Rb⁵2、OC(O)NRC⁵2Rd⁵2、NRC⁵2Rd⁵2、NRC⁵2NRC⁵2Rd⁵2、NRC⁵2C(O)Rb⁵2、NRC⁵2C(O)ORa⁵2、NRC⁵2C(O)NRC⁵2Rd⁵2、C(=NRe⁵2)Rb⁵2、C(=NRe⁵2)NRC⁵2Rd⁵2、NRC⁵2C(=NRe⁵2)NRC⁵2Rd⁵2、NRC⁵2C(=NRe⁵2)Rb⁵2、NRC⁵2S(O)NRC⁵2Rd⁵2、NRC⁵2S(O)Rb⁵2、NRC⁵2S(O)₂Rb⁵2、NRC⁵2S(O)(=NRe⁵2)Rb⁵2、NRC⁵2S(O)₂NRC⁵2Rd⁵2、S(O)Rb⁵2、S(O)NRC⁵2Rd⁵2、S(O)₂Rb⁵2、S(O)₂NRC⁵2Rd⁵2、OS(O)(=NRe⁵2)Rb⁵2、OS(O)₂Rb⁵2、S(O)(=NRe⁵2)Rb⁵2、SF₅、P(O)Rf⁵2Rg⁵2、OP(O)(ORh⁵2)(ORi⁵2)、P(O)(ORh⁵2)(ORi⁵2)、及びBRj⁵2Rk⁵2 から独立して選択され、当該C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、フェニル-C₁～4 アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル、及び5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換され、

各 Ra⁴、Rc⁴、及びRd⁴が、H、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～10 シクロアルキル、6～10 員アリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～4 アルキル、6～10 員アリール-C₁～4 アルキル、4～10 員ヘテロシ

クロアルキル-C₁~4アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁~4アルキルから独立して選択され、当該C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~10シクロアルキル、6~10員アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキル、6~10員アリール-C₁~4アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~4アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁~4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁴A置換基で場合により置換されるか、あるいは、同じN原子に結合したいずれかのR^c₄及びR^d₄が、それらが結合しているN原子と共に5もしくは6員ヘテロアリールまたは4~10員ヘテロシクロアルキル基を形成し、5または6員ヘテロアリール及び4~10員ヘテロシクロアルキル基は各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁴A置換基で場合により置換され、各R^b₄が、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~10シクロアルキル、6~10員アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキル、6~10員アリール-C₁~4アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~4アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁~4アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁴A置換基で場合により置換され、

各R^e₄が、H、OH、CN、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ハロアルコキシ、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~10シクロアルキル、6~10員アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキル、6~10員アリール-C₁~4アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~4アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁~4アルキルから独立して選択され、

各R^f₄及びR^g₄が、H、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ハロアルコキシ、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~10シクロアルキル、6~10員アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキル、6~10員アリール-C₁~4アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~4アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁~4アルキルから独立して選択され、

各R^h₄及びRⁱ₄が、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~10シクロアルキル、6~10員アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~4アルキル、6~10員アリール-C₁~4アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~4アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁~4アルキルから独立して選択され、

各R^j₄及びR^k₄が、OH、C₁~6アルコキシ、及びC₁~6ハロアルコキシから独立して選択されるか、

または同じB原子に結合したいずれかのR^j₄及びR^k₄が、それらが結合しているB原子と共に、C₁~6アルキル及びC₁~6ハロアルキルから独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換される5もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^a₄₁、R^c₄₁、及びR^d₄₁が、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、C₃~7シクロアルキル-C₁~4アルキル、フェニル-C₁~4アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~4アルキル、及び5~6員ヘテロアリール-C₁~4アルキルから独立して選択され、当該C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、C₃~7シクロアルキル-C₁~4アルキル、フェニル-C₁~4アルキル、4~

10

20

30

40

50

7員ヘテロシクロアルキル-C₁~4アルキル、及び5~6員ヘテロアリール-C₁~4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁴B置換基で場合により置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合したいずれかのR^c4₁及びR^d4₁が、それらが結合しているN原子と共に5もしくは6員ヘテロアリールまたは4~7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、5または6員ヘテロアリール及び4~7員ヘテロシクロアルキル基は各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁴B置換基で場合により置換され、各R^b4₁が、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、C₃~7シクロアルキル-C₁~4アルキル、フェニル-C₁~4アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~4アルキル、及び5~6員ヘテロアリール-C₁~4アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁴B置換基で場合により置換され、

各R^e4₁が、H、OH、CN、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ハロアルコキシ、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、C₃~7シクロアルキル-C₁~4アルキル、フェニル-C₁~4アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~4アルキル、及び5~6員ヘテロアリール-C₁~4アルキルから独立して選択され、

各R^f4₁及びR^g4₁が、H、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ハロアルコキシ、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、C₃~7シクロアルキル-C₁~4アルキル、フェニル-C₁~4アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~4アルキル、及び5~6員ヘテロアリール-C₁~4アルキルから独立して選択され、

各R^h4₁及びRⁱ4₁が、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、C₃~7シクロアルキル-C₁~4アルキル、フェニル-C₁~4アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~4アルキル、及び5~6員ヘテロアリール-C₁~4アルキルから独立して選択され、

各R^j4₁及びR^k4₁が、OH、C₁~6アルコキシ、及びC₁~6ハロアルコキシから独立して選択されるか、

または同じB原子に結合したいずれかのR^j4₁及びR^k4₁が、それらが結合しているB原子と共に、C₁~6アルキル及びC₁~6ハロアルキルから独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換される5もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^a4₂、R^c4₂、及びR^d4₂が、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、C₃~7シクロアルキル-C₁~4アルキル、フェニル-C₁~4アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~4アルキル、及び5~6員ヘテロアリール-C₁~4アルキルから独立して選択され、当該C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、C₃~7シクロアルキル-C₁~4アルキル、フェニル-C₁~4アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~4アルキル、及び5~6員ヘテロアリール-C₁~4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合したいずれかのR^c4₂及びR^d4₂が、それらが結合しているN原子と共に5もしくは6員ヘテロアリールまたは4~7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、5または6員ヘテロアリール及び4~7員ヘテロシクロアルキル基は各々、1

10

20

30

40

50

つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換され、各R^b₄₂が、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換され、

各R^e₄₂が、H、OH、CN、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^f₄₂及びR^g₄₂が、H、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^h₄₂及びRⁱ₄₂が、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^j₄₂及びR^k₄₂が、OH、C₁～6アルコキシ、及びC₁～6ハロアルコキシから独立して選択されるか、

または同じB原子に結合したいずれかのR^j₄₂及びR^k₄₂が、それらが結合しているB原子と共に、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換される5もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^a₅、R^c₅、及びR^d₅が、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{5A}置換基で場合により置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合したいずれかのR^c₅及びR^d₅が、それらが結合しているN原子と共に5もしくは6員ヘテロアリールまたは4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成し、5または6員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキル基は各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{5A}置換基で場合により置換され、

各R^b₅が、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、その

10

20

30

40

50

各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁵A置換基で場合により置換され、

各R^{e5}が、H、OH、CN、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^{f5}及びR^{g5}が、H、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^{h5}及びRⁱ⁵が、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^{j5}及びR^{k5}が、OH、C₁～6アルコキシ、及びC₁～6ハロアルコキシから独立して選択されるか、

または同じB原子に結合したいずれかのR^{j5}及びR^{k5}が、それらが結合しているB原子と共に、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換される5もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a51}、R^{c51}、及びR^{d51}が、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁵B置換基で場合により置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合したいずれかのR^{c51}及びR^{d51}が、それらが結合しているN原子と共に5もしくは6員ヘテロアリールまたは4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、5または6員ヘテロアリール及び4～7員ヘテロシクロアルキル基は各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁵B置換基で場合により置換され、

各R^{b51}が、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁵B置換基で場合により置換され、

各R^{e51}が、H、OH、CN、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール

10

20

30

40

50

、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^f₅₁及びR^g₅₁が、H、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^h₅₁及びRⁱ₅₁が、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^j₅₁及びR^k₅₁が、OH、C₁～6アルコキシ、及びC₁～6ハロアルコキシから独立して選択されるか、

または同じB原子に結合したいずれかのR^j₅₁及びR^k₅₁が、それらが結合しているB原子と共に、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換される5もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^a₅₂、R^c₅₂、及びR^d₅₂が、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換されるか、

あるいは、同じN原子に結合したいずれかのR^c₅₂及びR^d₅₂が、それらが結合しているN原子と共に5もしくは6員ヘテロアリールまたは4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、5または6員ヘテロアリール及び4～7員ヘテロシクロアルキル基は各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換され、

各R^b₅₂が、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^G置換基で場合により置換され、

各R^e₅₂が、H、OH、CN、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^f₅₂及びR^g₅₂が、H、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール

10

20

30

40

50

、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^h₅₂及びRⁱ₅₂が、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、

各R^j₅₂及びR^k₅₂が、OH、C₁～6アルコキシ、及びC₁～6ハロアルコキシから独立して選択されるか、

または同じB原子に結合したいずれかのR^j₅₂及びR^k₅₂が、それらが結合しているB原子と共に、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択される1つ、2つ、3つ、もしくは4つの置換基で場合により置換される5もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^Gが、H、D、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～3アルキル、C₂～3アルケニル、C₂～3アルキニル、C₁～3ハロアルキル、シアノ-C₁～3アルキル、HO-C₁～3アルキル、C₁～3アルコキシ-C₁～3アルキル、C₃～7シクロアルキル、C₁～3アルコキシ、C₁～3ハロアルコキシ、アミノ、C₁～3アルキルアミノ、ジ(C₁～3アルキル)アミノ、チオ、C₁～3アルキルチオ、C₁～3アルキルスルフィニル、C₁～3アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～3アルキルカルバミル、ジ(C₁～3アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～3アルキルカルボニル、C₁～3アルコキシカルボニル、C₁～3アルキルカルボニルオキシ、C₁～3アルキルカルボニルアミノ、C₁～3アルコキシカルボニルアミノ、C₁～3アルキルアミノカルボニルオキシ、C₁～3アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～3アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～3アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～3アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁～3アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～3アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁～3アルキル)アミノカルボニルアミノから独立して選択される。

【0118】

いくつかの実施形態では、

nは、0、1、2、3、または4から選択される整数であり、

環部分Aは、単環式3～7員シクロアルキルまたは単環式4～7員ヘテロシクロアルキルであり、

R¹は、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、及びフェニルから選択され、その各々が、1つまたは2つの独立して選択されるR⁴置換基によって場合により置換され、

R²は、C₂～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから選択され、

R³は、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから選択されるか、

またはR²及びR³が、それらが結合している炭素原子と共に環Bを形成し、

環Bは3～7員シクロアルキル環であり、

各R⁴は、ハロ、CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、OR^a₄、及びNR^c₄R^d₄から独立して選択され、

各R^a₄、R^c₄、及びR^d₄は、H、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択され、

各R⁵は、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C(O)R^b₅、C(O)NR^c₅R^d₅、C(O)OR^a₅、S(O)₂R^b₅、及びS(O)₂NR^c₅R^d₅から独立して選択され、

各R^{5A}は、ハロ、CN、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択され、

各R^a₅、R^c₅、及びR^d₅は、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃

10

20

30

40

50

～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリー
 ル、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7
 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4ア
 ルキルから独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7
 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、
 C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘ
 テロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキ
 ルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{5A}置換基で場合によ
 り置換され、

各R^{b5}は、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェ
 ニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキ
 ル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-
 C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択さ
 れ、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR^{5A}置換基で場
 合により置換される。

10

【0119】

いくつかの実施形態では、

nは、0、1、2、3、または4から選択される整数であり、

環部分Aは、単環式4～7員ヘテロシクロアルキルであり、

R¹は、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、及びフェニルから選択され、
 その各々が、1つまたは2つの独立して選択されるR⁴置換基によって場合により置換さ
 れ、

20

R²は、エチル、プロピル、イソプロピル、及びC₁～3フルオロアルキルから選択され
 、

R³は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、及びC₁～3フルオロアルキルから
 選択されるか、

またはR²及びR³が、それらが結合している炭素原子と共に環Bを形成し、

環Bは3～4員シクロアルキル環であり、

各R⁴は、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択され、

各R⁵は、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、及びS(O)₂R^{b5}から独立し
 て選択され、

30

各R^{b5}は、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェ
 ニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから独立して選択さ
 れ、その各々が、1つまたは2つの独立して選択されるR^{5A}置換基によって場合により
 置換され、

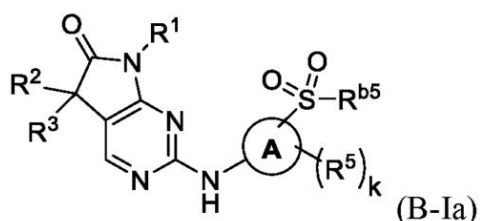
各R^{5A}は、ハロ、CN、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから独立して選
 択される。

【0120】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(B-Ia)

【化7】

40



の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、kがn-1である。

【0121】

いくつかの実施形態では、R¹は、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～1

50

0 シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの独立して選択されるR⁴置換基によって場合により置換される。

【0122】

いくつかの実施形態では、R¹は、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～3アルキル、フェニル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、その各々が、1つまたは2つの独立して選択されるR⁴置換基によって場合により置換される。

10

【0123】

いくつかの実施形態では、各R⁴は、ハロ、CN、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、OR^a₄、C(O)R^b₄、C(O)NR^c₄R^d₄、C(O)OR^a₄、OC(O)R^b₄、OC(O)NR^c₄R^d₄、NR^c₄R^d₄、NR^c₄C(O)R^b₄、NR^c₄C(O)OR^a₄、NR^c₄C(O)NR^c₄R^d₄、NR^c₄S(O)₂R^b₄、NR^c₄S(O)₂NR^c₄R^d₄、S(O)₂R^b₄、及びS(O)₂NR^c₄R^d₄から独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、及びC₁～6ハロアルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁴A置換基で場合により置換される。

20

【0124】

いくつかの実施形態では、

各R⁴Aは、ハロ、CN、NO₂、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、OR^a₄₁、SR^a₄₁、C(O)R^b₄₁、C(O)NR^c₄₁R^d₄₁、C(O)OR^a₄₁、OC(O)R^b₄₁、OC(O)NR^c₄₁R^d₄₁、NR^c₄₁R^d₄₁、NR^c₄₁C(O)R^b₄₁、NR^c₄₁C(O)OR^a₄₁、NR^c₄₁C(O)NR^c₄₁R^d₄₁、NR^c₄₁S(O)₂R^b₄₁、NR^c₄₁S(O)₂NR^c₄₁R^d₄₁、S(O)₂R^b₄₁、及びS(O)₂NR^c₄₁R^d₄₁から独立して選択され、

各R^a₄、R^c₄、及びR^d₄は、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁴A置換基で場合により置換され、

30

各R^b₄は、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁴A置換基で場合により置換され、

40

各R^a₄₁、R^c₄₁、及びR^d₄₁は、H、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択され、

各R^b₄₁は、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択される。

【0125】

いくつかの実施形態では、

50

各 R^4A は、ハロ、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a41} 、 $C(O)R^{b41}$ 、 $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ 、 $C(O)OR^{a41}$ 、 $NR^{c41}R^{d41}$ 、 $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 、 $NNR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ 、 $S(O)_2R^{b41}$ 、及び $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ から独立して選択され、

各 R^a4 、 R^c4 、及び R^d4 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、当該 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^4A 置換基で場合により置換され、

各 R^b4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択される R^4A 置換基で場合により置換され、

各 R^{a41} 、 R^{c41} 、及び R^{d41} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択され、

各 R^{b41} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立して選択される。

【0126】

いくつかの実施形態では、環部分Aは、単環式3～7員シクロアルキルまたは単環式4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0127】

いくつかの実施形態では、環部分Aは、単環式4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0128】

いくつかの実施形態では、環部分Aは、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、またはアゼパン環である。

【0129】

いくつかの実施形態では、環部分Aはピペリジン環である。

【0130】

いくつかの実施形態では、nは1または2である。

【0131】

いくつかの実施形態では、各 R^5 は、ハロ、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から独立して選択される。

【0132】

いくつかの実施形態では、

各 R^a5 、 R^c5 、及び R^d5 は、H及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、

各 R^b5 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、その各々が、1つまたは2つの独立して選択される R^5A 置換基で場合により置換される。

【0133】

いくつかの実施形態では、各 R^5 は、ハロ及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される。

【0134】

いくつかの実施形態では、各 R^b5 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル

10

20

30

40

50

、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁵A置換基で場合により置換される。

【0135】

いくつかの実施形態では、R^b₅は、C₁～6アルキル、C₃～6シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、その各々が、ハロ、C₁～6アルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは2つのR⁵A置換基によって場合により置換され、当該4～6員ヘテロシクロアルキルが、C₁～3アルキルから独立して選択される1つまたは2つのR⁵B置換基によって場合により置換される。

10

【0136】

いくつかの実施形態では、

各R⁵は、ハロ、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、OR^a₅、及びNR^c₅R^d₅から独立して選択され、

各R^a₅、R^c₅、及びR^d₅は、H及びC₁～6アルキルから独立して選択され、

R^b₅は、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから選択され、その各々が、1つまたは2つの独立して選択されるR⁵A置換基で場合により置換され、

20

各R⁵Aは、ハロ、CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、OR^a₅₁、SR^a₅₁、C(O)R^b₅₁、C(O)NR^c₅₁R^d₅₁、C(O)OR^a₅₁、OC(O)R^b₅₁、OC(O)NR^c₅₁R^d₅₁、NR^c₅₁R^d₅₁、NR^c₅₁C(O)R^b₅₁、NR^c₅₁C(O)OR^a₅₁、NR^c₅₁C(O)NR^c₅₁R^d₅₁、NR^c₅₁S(O)₂R^b₅₁、NR^c₅₁S(O)₂NR^c₅₁R^d₅₁、S(O)₂R^b₅₁、及びS(O)₂NR^c₅₁R^d₅₁から独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、1つまたは2つの独立して選択されるR⁵B置換基で場合により置換され、

30

各R^a₅₁、R^c₅₁、及びR^d₅₁は、H、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択され、当該C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルは各々、1つまたは2つの独立して選択されるR⁵B置換基で場合により置換され、

各R^b₅₁は、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択され、その各々が、1つまたは2つの独立して選択されるR⁵B置換基で場合により置換され、

各R⁵Bは、ハロ、CN、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択される。

【0137】

いくつかの実施形態では、

各R⁵は、ハロ及びC₁～3アルキルから独立して選択され、

R^b₅は、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、その各々が、1つまたは2つの独立して選択されるR⁵A置換基で場合により置換され、

各R⁵Aは、ハロ、C₁～6アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、当該C₁～6アルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキルは各々、1つまたは2つの独立して選択されるR⁵B置換基で場合により置換され、

各R⁵Bは、C₁～6アルキルから独立して選択される。

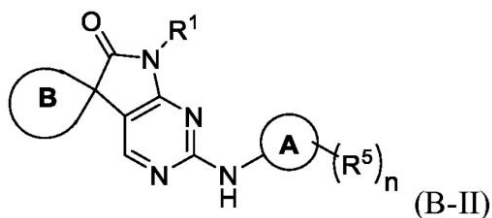
40

【0138】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(B-III)：

50

【化 8】



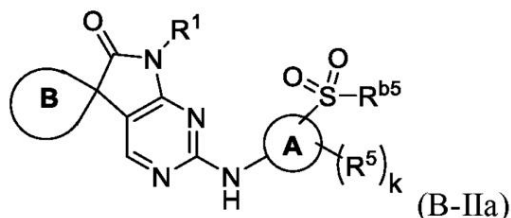
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数は本明細書で提供される定義に従って定義される。

10

【0139】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (B-I I a) :

【化 9】



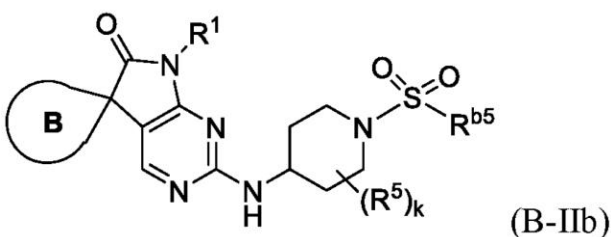
20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、k が n - 1 であり、残りの変数は本明細書で提供される定義に従って定義される。

【0140】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (B-I I b) :

【化 10】



30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、k が n - 1 であり、残りの変数は本明細書で提供される定義に従って定義される。

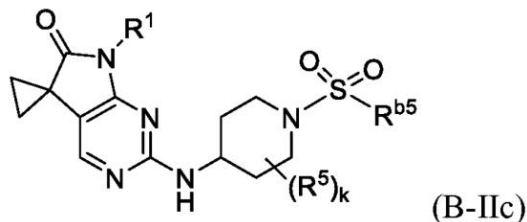
【0141】

いくつかの実施形態では、環 B は 3 ~ 7 員シクロアルキル環である。

【0142】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (B-I I c) :

【化 11】



40

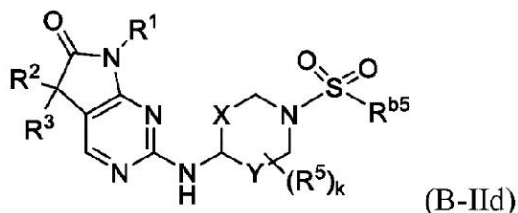
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、k が n - 1 であり、残りの変数は本明細書で提供される定義に従って定義される。

【0143】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (B-I I d) :

50

【化 1 2】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

10

X が、結合または CH_2 であり、

Y が、結合または CH_2 であり、

k が $n - 1$ である。

【0144】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (B-Ia) を有し、式中、

k が $n - 1$ であり、

n が、1 及び 2 から選択される整数であり、

環部分 A が、単環式 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、

R¹ が、C₁ ～ 6 アルキル、C₂ ～ 6 アルケニル、C₂ ～ 6 アルキニル、C₁ ～ 6 ハロアルキル、C₃ ～ 10 シクロアルキル、フェニル、4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル、5 ～ 10 員ヘテロアリール、C₃ ～ 10 シクロアルキル - C₁ ～ 4 アルキル、6 ～ 10 員アリール - C₁ ～ 4 アルキル、4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル - C₁ ～ 4 アルキル、及び 5 ～ 10 員ヘテロアリール - C₁ ～ 4 アルキルから選択され、当該 C₁ ～ 6 アルキル、C₂ ～ 6 アルケニル、C₂ ～ 6 アルキニル、C₁ ～ 6 ハロアルキル、C₃ ～ 10 シクロアルキル、フェニル、4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル、5 ～ 10 員ヘテロアリール、C₃ ～ 10 シクロアルキル - C₁ ～ 4 アルキル、6 ～ 10 員アリール - C₁ ～ 4 アルキル、4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル - C₁ ～ 4 アルキル、及び 5 ～ 10 員ヘテロアリール - C₁ ～ 4 アルキルは各々、1 つ、2 つ、または 3 つの独立して選択される R⁴ 置換基によって場合により置換され、

20

R² 及び R³ が、それらが結合している炭素原子と共に環 B を形成し、

環 B が 3 ～ 7 員シクロアルキル環であり、

30

各 R⁴ が、H、ハロ、CN、C₁ ～ 6 アルキル、C₁ ～ 6 ハロアルキル、C₃ ～ 4 シクロアルキル、OR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、及び S(O)₂NR^{c4}R^{d4} から独立して選択され、

各 R⁵ が、H、ハロ、CN、C₁ ～ 3 アルキル、及び C₁ ～ 3 ハロアルキルから独立して選択され、

各 R^{5A} が、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁ ～ 6 アルキル、C₂ ～ 6 アルケニル、C₂ ～ 6 アルキニル、C₁ ～ 6 ハロアルキル、C₃ ～ 7 シクロアルキル、フェニル、4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、C₃ ～ 7 シクロアルキル - C₁ ～ 4 アルキル、フェニル - C₁ ～ 4 アルキル、4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル - C₁ ～ 4 アルキル、5 ～ 6 員ヘテロアリール - C₁ ～ 4 アルキル、OR^{a51}、C(O)R^{b51}、C(O)NR^{c51}R^{d51}、C(O)OR^{a51}、OC(O)R^{b51}、OC(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}C(O)R^{b51}、NR^{c51}C(O)OR^{a51}、NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}、NR^{c51}S(O)₂R^{b51}、NR^{c51}S(O)₂NR^{c51}R^{d51}、S(O)₂R^{b51}、及び S(O)₂NR^{c51}R^{d51} から独立して選択され、当該 C₁ ～ 6 アルキル、C₂ ～ 6 アルケニル、C₂ ～ 6 アルキニル、C₁ ～ 6 ハロアルキル、C₃ ～ 7 シクロアルキル、フェニル、4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、C₃ ～ 7 シクロアルキル - C₁ ～ 4 ア

40

50

ルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁵B置換基で場合により置換され、

各R⁵Bが、H、ハロ、CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～3アルキル、C₂～3アルケニル、C₂～3アルキニル、C₁～3ハロアルキル、シアノ-C₁～3アルキル、HO-C₁～3アルキル、C₁～3アルコキシ-C₁～3アルキル、C₃～7シクロアルキル、C₁～3アルコキシ、C₁～3ハロアルコキシ、アミノ、C₁～3アルキルアミノ、ジ(C₁～3アルキル)アミノ、チオ、C₁～3アルキルチオ、C₁～3アルキルスルフィニル、C₁～3アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～3アルキルカルバミル、ジ(C₁～3アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～3アルキルカルボニル、C₁～3アルコキシカルボニル、C₁～3アルキルカルボニルオキシ、C₁～3アルキルカルボニルアミノ、C₁～3アルコキシカルボニルアミノ、C₁～3アルキルアミノカルボニルオキシ、C₁～3アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～3アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～3アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～3アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁～3アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～3アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁～3アルキル)アミノカルボニルアミノから独立して選択され、

各R^a4、R^c4、及びR^d4が、H、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択され、

各R^b5が、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～10シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁵A置換基で場合により置換され、

各R^a51、R^c51、及びR^d51が、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルは各々、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁵B置換基で場合により置換され、

各R^b51が、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから独立して選択され、その各々が、1つ、2つ、3つ、または4つの独立して選択されるR⁵B置換基で場合により置換される。

【0145】

式(B-Ia)の化合物のいくつかの実施形態では、

kはn-1であり、

nは、1または2であり、

環部分Aは、4～6員ヘテロシクロアルキルであり、

R¹は、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、6～1

10

20

30

40

50

0員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～4アルキル、6～10員アリール-C₁～4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから選択され、その各々が、1つ、2つ、または3つの独立して選択されるR⁴置換基によって場合により置換され、

各R⁴は、ハロ、CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、OR^a₄、及びNR^c₄R^d₄から独立して選択され、

各R^a₄、R^c₄、及びR^d₄は、H及びC₁～6アルキルから独立して選択され、

R²及びR³は、それらが結合している炭素原子と共に環Bを形成し、

環Bは3～4員シクロアルキル環であり、

各R⁵は、ハロ、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、OR^a₅、及びNR^c₅R^d₅から独立して選択され、

各R^a₅、R^c₅、及びR^d₅は、H及びC₁～6アルキルから独立して選択され、

R^b₅は、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、フェニル-C₁～4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキルから選択され、その各々が、1つまたは2つの独立して選択されるR^{5A}置換基で場合により置換され、

各R^{5A}は、ハロ、CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、OR^a₅₁、SR^a₅₁、C(O)R^b₅₁、C(O)NR^c₅₁R^d₅₁、C(O)OR^a₅₁、OC(O)R^b₅₁、OC(O)NR^c₅₁R^d₅₁、NR^c₅₁R^d₅₁、NR^c₅₁C(O)R^b₅₁、NR^c₅₁C(O)OR^a₅₁、NR^c₅₁C(O)NR^c₅₁R^d₅₁、NR^c₅₁S(O)₂R^b₅₁、NR^c₅₁S(O)₂NR^c₅₁R^d₅₁、S(O)₂R^b₅₁、及びS(O)₂NR^c₅₁R^d₅₁から独立して選択され、当該C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、1つまたは2つの独立して選択されるR^{5B}置換基で場合により置換され、

各R^a₅₁、R^c₅₁、及びR^d₅₁は、H、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択され、当該C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルは各々、1つまたは2つの独立して選択されるR^{5B}置換基で場合により置換され、

各R^b₅₁は、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択され、その各々が、1つまたは2つの独立して選択されるR^{5B}置換基で場合により置換され、

各R^{5B}は、ハロ、CN、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択される。

【0146】

式(B-Ia)の化合物のいくつかの実施形態では、

kはn-1であり、

nは、1または2であり、

環部分Aはピペリジン環であり、

R¹は、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～7シクロアルキル、C₃～7シクロアルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～3アルキル、フェニル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、その各々が、1つまたは2つの独立して選択されるR⁴置換基によって場合により置換され、

各R⁴は、ハロ、OH、C₁～3アルキル、及びC₁～3アルコキシから独立して選択され、

R²及びR³は、それらが結合している炭素原子と共に環Bを形成し、

環Bは3～4員シクロアルキル環であり、

各R⁵は、ハロ及びC₁～3アルキルから独立して選択され、

10

20

30

40

50

R^b5は、C₁～6アルキル、C₃～6シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、その各々が、ハロ、C₁～6アルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは2つのR⁵A置換基によって場合により置換され、当該4～6員ヘテロシクロアルキルが、C₁～3アルキルから独立して選択される1つまたは2つのR⁵B置換基によって場合により置換される。

【0147】

いくつかの実施形態では、化合物は、実施例の化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0148】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるような、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アリアル」、「フェニル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、もしくは「ヘテロアリアル」置換基または「-C₁～4アルキル-」及び「アルキレン」連結基の炭素原子に結合した、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の水素原子は、重水素原子によって場合により置き換えられる。

【0149】

明確にするために、別個の実施形態と関連して記載される、本発明のある特定の特徴はまた、単一の実施形態において組み合わせて提供され得るとさらに理解される。逆に、簡潔にするために単一の実施形態と関連して記載される、本発明の様々な特徴はまた、別個に、または任意の好適な部分的組合せで提供され得る。

【0150】

本明細書の様々な箇所に、二価連結置換基が記載されている。各二価連結置換基が、連結置換基の前方形式及び後方形式の両方を含むことを具体的に意図する。例えば、-NR(CR', R', h)-は、-NR(CR', R', h)-及び-(CR', R', h)NR-の両方を含む。構造が連結基を明確に必要とする場合、その基について列挙されるマーカッシュ変数は、連結基であると理解される。

【0151】

「1つのR⁵がS(O)₂R^b5であり、残りの各R⁵は、以下から独立して選択される」と記載している実施形態が、結合していない-S(O)₂R^b5置換基を示す式と複数の従属物によって組み合わせられる場合に、式上の結合していない-S(O)₂R^b5置換基により、「1つのR⁵がS(O)₂R^b5であり」という語句が置き換えられる。整数kを有する式と組み合わせられるそのような実施形態の場合、R⁵置換基の(n個の可能なR⁵置換基のうち1つが、式のS(O)₂R^b5で置き換えられ、残りのR⁵置換基(k個の残りのR⁵置換基が存在している)の各々が、「残りの各R⁵」の一覧から独立して選択される。

【0152】

nが整数である「n員」という用語は、典型的には環形成原子の数がnである部分における環形成原子の数について記載している。例えば、ピペリジニルは、6員ヘテロシクロアルキル環の例であり、ピラゾリルは、5員ヘテロアリアル環の例であり、ピリジルは、6員ヘテロアリアル環の例であり、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレンは、10員シクロアルキル基の例である。

【0153】

本明細書で使用される場合、「場合により置換される」という語句は、非置換または置換されていることを意味する。置換基は独立して選択され、置換は化学的に到達可能な任意の位置で行われてよい。本明細書で使用される場合、「置換される」という用語は、水素原子が除去され、置換基によって置き換えられることを意味する。単一の二価置換基、例えば、オキソにより、2個の水素原子が置き換えられ得る。所与の原子における置換が原子価によって制限されること、指定された原子の通常原子価が超過していないこと、及び置換によって安定した化合物がもたらされることが理解されるべきである。

【0154】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、「各『変数』は、以下から独立して選択される」という語句は、「出現ごとに『変数』は、以下から選択される」とことと実質的に同じことを意味する。

【0155】

任意の変数（例えば、R^S）が、化合物の任意の構成要素または式において2回以上出現する場合、出現ごとのその定義は、他の全ての出現におけるその定義とは無関係である。したがって、例えば、基が1つ、2つ、3つ、または4つのR^Sで置換されることが示されている場合に、その基は、最大で4つのR^S基で場合により置換されてよく、出現ごとのR^Sは、R^Sの定義から独立して選択される。また、置換基及び／または変数の組合せは、そのような組合せが安定した化合物をもたらす場合に限り、許容され、例えば、2つのR^Sの組合せにおける第1M基及び第2M基の組合せは、そのようなM-Mの組合せが安定した化合物をもたらす場合に限り、許容される（例えば、M-Mは、それがO-O結合を有する過酸化物などの反応性が高い化合物を形成することになる場合には許容されない）。

10

【0156】

定義を通じて、「C_{n~m}」という用語は、端点を含む範囲を示し、n及びmは整数であり、炭素の数を示す。例としては、C_{1~3}、C_{1~4}、C_{1~6}などが挙げられる。

【0157】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「C_{n~m}アルキル」という用語は、n~m個の炭素を有する、直鎖または分岐状であってよい飽和炭化水素基を指す。アルキル部分の例としては、化学基、例えば、メチル（Me）、エチル（Et）、n-プロピル（n-Pr）、イソプロピル（iPr）、n-ブチル、tert-ブチル、イソブチル、sec-ブチルなど、高級同族体、例えば、2-メチル-1-ブチル、n-ペンチル、3-ペンチル、n-ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~6個の炭素原子、1~4個の炭素原子、1~3個の炭素原子、または1~2個の炭素原子を含有する。

20

【0158】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルケニル」は、1つ以上の二重炭素-炭素結合を有し、かつn~m個の炭素を有するアルキル基を指す。例示的なアルケニル基としては、エテニル、n-プロペニル、イソプロペニル、n-ブテニル、sec-ブテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルケニル部分は、2~6個、2~4個、または2~3個の炭素原子を含有する。

30

【0159】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルキニル」は、1つ以上の三重炭素-炭素結合を有し、かつn~m個の炭素を有するアルキル基を指す。例示的なアルキニル基としては、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキニル部分は、2~6個、2~4個、または2~3個の炭素原子を含有する。本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「C_{n~m}アルコキシ」という用語は、式-O-アルキルの基を指し、アルキル基がn~m個の炭素を有する。例示的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、n-プロポキシ及びイソプロポキシ）、ブトキシ（例えば、n-ブトキシ及びtert-ブトキシ）などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~6個、1~4個、または1~3個の炭素原子を有する。

40

【0160】

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、式-NH₂の基を指す。

【0161】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」という用語は、芳香族炭化水素基を指し、これは単環式または多環式（例えば、2つの

50

縮合環を有する)であってよい。「 $C_{n \sim m}$ アリール」という用語は、 $n \sim m$ 個の環炭素原子を有するアリール基を指す。アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、アリール基は、6～10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、フェニルまたはナフチルである。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。

【0162】

本明細書で使用される場合、「ハロ」は、F、Cl、Br、またはIを指す。いくつかの実施形態では、ハロは、F、Cl、またはBrである。いくつかの実施形態では、ハロは、FまたはClである。いくつかの実施形態では、ハロはFである。いくつかの実施形態では、ハロはClである。

10

【0163】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n \sim m}$ ハロアルコキシ」は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する式 $-O-$ ハロアルキルの基を指す。例示的なハロアルコキシ基としては、 OCF_3 及び CHF_2 が挙げられる。いくつかの実施形態では、ハロアルコキシ基は、フッ素化のみされている。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0164】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「 $C_{n \sim m}$ ハロアルキル」という用語は、1個のハロゲン原子～ $2s+1$ 個のハロゲン原子(同じであっても異なってもよい)を有するアルキル基を指し、「s」はアルキル基中の炭素原子の数であり、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基は、フッ素化のみされている。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6、1～4、または1～3個の炭素原子を有する。例示的なハロアルキル基としては、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 などが挙げられる。

20

【0165】

本明細書で使用される場合、「チオ」という用語は、式 $-SH$ の基を指す。

【0166】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n \sim m}$ アルキルアミノ」という用語は、式 $-NH$ (アルキル)の基を指し、式中、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

30

【0167】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n \sim m}$ アルコキシカルボニル」という用語は、式 $-C(O)-O-$ アルキルの基を指し、式中、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0168】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n \sim m}$ アルキルカルボニル」という用語は、式 $-C(O)-$ アルキルの基を指し、式中、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

40

【0169】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n \sim m}$ アルキルカルボニルアミノ」という用語は、式 $-NHC(O)-$ アルキルの基を指し、式中、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0170】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n \sim m}$ アルコキシカルボニルアミノ」という用語は、式 $-NHC(O)O(C_{n \sim m}$ アルキル)の基を指し、式中、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素

50

原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0171】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキルスルホニルアミノ」という用語は、式－ $NHS(O)_2$ －アルキルの基を指し、式中、アルキル基は $n\sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0172】

本明細書で使用される場合、「アミノスルホニル」という用語は、式－ $S(O)_2NH_2$ の基を指す。

10

【0173】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキルアミノスルホニル」という用語は、式－ $S(O)_2NH$ （アルキル）の基を指し、式中、アルキル基は $n\sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0174】

本明細書で使用される場合、「ジ（ $C_{n\sim m}$ アルキル）アミノスルホニル」という用語は、式－ $S(O)_2N$ （アルキル）₂の基を指し、式中、各アルキル基は、独立して $n\sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、各アルキル基は、独立して1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

20

【0175】

本明細書で使用される場合、「アミノスルホニルアミノ」という用語は、式－ $NHS(O)_2NH_2$ の基を指す。

【0176】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキルアミノスルホニルアミノ」という用語は、式－ $NHS(O)_2NH$ （アルキル）の基を指し、式中、アルキル基は $n\sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0177】

本明細書で使用される場合、「ジ（ $C_{n\sim m}$ アルキル）アミノスルホニルアミノ」という用語は、式－ $NHS(O)_2N$ （アルキル）₂の基を指し、式中、各アルキル基は、独立して $n\sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、各アルキル基は、独立して1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

30

【0178】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アミノカルボニルアミノ」という用語は、式－ $NHC(O)NH_2$ の基を指す。

【0179】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキルアミノカルボニルアミノ」という用語は、式－ $NHC(O)NH$ （アルキル）の基を指し、式中、アルキル基は $n\sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

40

【0180】

本明細書で使用される場合、「ジ（ $C_{n\sim m}$ アルキル）アミノカルボニルアミノ」という用語は、式－ $NHC(O)N$ （アルキル）₂の基を指し、式中、各アルキル基は、独立して $n\sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、各アルキル基は、独立して1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0181】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキルカルバミル」という用語は、式－ $C(O)－NH$ （アルキル）の基を指し、式中、アルキル基は $n\sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子

50

を有する。

【0182】

本明細書で使用される場合、「 $C_n \sim m$ アルキルチオ」という用語は、式 $-S-$ アルキルの基を指し、式中、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0183】

本明細書で使用される場合、「 $C_n \sim m$ アルキルスルフィニル」という用語は、式 $-S(O)-$ アルキルの基を指し、式中、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

10

【0184】

本明細書で使用される場合、「 $C_n \sim m$ アルキルスルホニル」という用語は、式 $-S(O)_2-$ アルキルの基を指し、式中、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0185】

本明細書で使用される場合、「シアノ- $C_1 \sim 6$ アルキル」という用語は、式 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキレン})-CN$ の基を指す。本明細書で使用される場合、「シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル」という用語は、式 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})-CN$ の基を指す。

【0186】

本明細書で使用される場合、「 $HO-C_1 \sim 6$ アルキル」という用語は、式 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキレン})-OH$ の基を指す。本明細書で使用される場合、「 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル」という用語は、式 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})-OH$ の基を指す。

20

【0187】

本明細書で使用される場合、「 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル」という用語は、式 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ の基を指す。本明細書で使用される場合、「 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルキル」という用語は、式 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ の基を指す。

【0188】

本明細書で使用される場合、「カルボキシ」という用語は、式 $-C(O)OH$ の基を指す。

30

【0189】

本明細書で使用される場合、「ジ($C_n \sim m$ -アルキル)アミノ」という用語は、式 $-N(\text{アルキル})_2$ の基を指し、式中、2つのアルキル基は各々、独立して $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、各アルキル基は、独立して1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0190】

本明細書で使用される場合、「ジ($C_n \sim m$ -アルキル)カルバミル」という用語は、式 $-C(O)N(\text{アルキル})_2$ の基を指し、式中、2つのアルキル基は各々、独立して $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、各アルキル基は、独立して1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

40

【0191】

本明細書で使用される場合、「 $C_n \sim m$ アルキルカルボニルオキシ」という用語は、式 $-OC(O)-$ アルキルの基であり、式中、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0192】

本明細書で使用される場合、「アミノカルボニルオキシ」は、式 $-OC(O)-NH_2$ の基である。

【0193】

50

本明細書で使用される場合、「 $C_n \sim m$ アルキルアミノカルボニルオキシ」は、式 $-O-C(=O)-NH-$ アルキルの基であり、式中、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0194】

本明細書で使用される場合、「ジ($C_n \sim m$ アルキル)アミノカルボニルオキシ」は、式 $-O-C(=O)-N(アルキル)_2$ の基であり、式中、各アルキル基は、独立して $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、各アルキル基は、独立して1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0195】

本明細書で使用される場合、 $C_n \sim m$ アルコキシカルボニルアミノは、式 $-NH-C(=O)-O-$ アルキルの基を指し、式中、アルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。

【0196】

本明細書で使用される場合、「カルバミル」という用語は、式 $-C(=O)NH_2$ の基を指す。

【0197】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「カルボニル」という用語は、 $-C(=O)-$ 基を指す。

【0198】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、環化アルキル及びアルケニル基を含む、非芳香族環式炭化水素を指す。シクロアルキル基は、単環式または多環式（例えば、2つ、3つまたは4つの縮合環を有する）基、スピロ環、及び架橋環（例えば、架橋ビシクロアルキル基）を含み得る。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、オキソまたはスルフィド（例えば、 $C(=O)$ または $C(=S)$ ）によって場合により置換され得る。またシクロアルキルの定義には、シクロアルキル環に縮合した（すなわち、それと共通の結合を有する）1つ以上の芳香環を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体が含まれる。縮合芳香環を含有するシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む、任意の環形成原子によって結合され得る。シクロアルキル基は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13または14個の環形成炭素（すなわち、 $C_3 \sim 14$ ）を有し得る。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、及び CF_2CF_3 によって場合により置換される $C_3 \sim 12$ 単環式または二環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 $C_3 \sim 10$ 単環式または二環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 $C_3 \sim 7$ 単環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 $C_4 \sim 7$ 単環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 $C_4 \sim 14$ スピロ環または架橋シクロアルキル（例えば、架橋ビシクロアルキル基）である。例示的なシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、キュバン、アダマンタン、ビシクロ[1.1.1]ペンチル、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、スピロ[3.3]ヘプタニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

【0199】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリアル」は、N、O、S及びBから選択される少なくとも1つのヘテロ原子環員を有する、単環式または多環式（例えば、2つ、3つ、または4つの縮合環を有する）芳香族複素環を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル環は、N、O、S及びBから独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つのヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル部分におけるいずれか

10

20

30

40

50

の環形成 N が、N-オキシドであり得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、N、O、及び S から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つのヘテロ原子環員を有する、5～10 員単環式または二環式ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、N、O、及び S から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つのヘテロ原子環員を有する、5～10 員単環式または二環式ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、N、O、S 及び B から独立して選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子環員を有する、5～6 単環式ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル基は、3～14 個、3～10 個、4～14 個、4～10 個、3～7 個、または 5～6 個の環形成原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル基は、1～4 個の環形成ヘテロ原子、1～3 個の環形成ヘテロ原子、1～2 個の環形成ヘテロ原子または 1 個の環形成ヘテロ原子を有する。ヘテロアリアル基が 2 個以上のヘテロ原子環員を含有する場合、ヘテロ原子は同じであっても異なってもよい。例示的なヘテロアリアル基としては、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、ピラゾール、アゾリル、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、フラン、チオフエン、トリアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンゾイソオキサゾール、イミダゾ [1, 2-b] チアゾール、プリン、トリアジン、チエノ [3, 2-b] ピリジン、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、1, 5-ナフチリジン、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0200】

5 員ヘテロアリアルは、5 個の環形成原子を有するヘテロアリアル基であり、環形成原子のうち 1 個以上（例えば、1 個、2 個、または 3 個）が、N、O、S または B から独立して選択される。例示的な 5 員環ヘテロアリアルは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、及び 1, 2-ジヒドロ-1, 2-アザボリンである。

30

【0201】

6 員ヘテロアリアル環は、6 個の環形成原子を有するヘテロアリアル基であり、環形成原子のうち 1 個以上（例えば、1 個、2 個、または 3 個）が、N、O、S、及び B から独立して選択される。例示的な 6 員環ヘテロアリアルは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、及びピリダジニルである。

【0202】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも 1 つの非芳香環（飽和または部分不飽和環）を有する単環式または多環式複素環を指し、ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子のうち 1 個以上が、N、O、S、及び B から選択されるヘテロ原子によって置き換えられ、ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子及びヘテロ原子が、1 個以上のオキソまたはスルフィド（例えば、C(O)、S(O)、C(S)、または S(O)₂ など）によって場合により置換され得る。ヘテロシクロアルキル基としては、単環式及び多環式（例えば、2 つの縮合環を有する）系が挙げられる。ヘテロシクロアルキルには、単環式及び多環式 12、4～12、3～10、4～10、3～7、4～7、及び 5～6 員ヘテロシクロアルキル基が含まれる。ヘテロシクロアルキル基としてはまた、スピロ環及び架橋環（例えば、N、O、S、及び B から独立して選択されるヘテロ原子によって置換される環形成炭素原子のうち 1 個以上を有する 5～14 員架橋ビヘテロシクロアル

40

50

キル環)が挙げられ得る。ヘテロシクロアルキル基は、環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子によって結合され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0～3つの二重結合を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0～2つの二重結合を含有する。

【0203】

またヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族複素環に縮合した(すなわち、それと共通の結合を有する)1つ以上の芳香環を有する部分、例えば、ピペリジン、モルホリン、アゼピンなどのベンゾまたはチエニル誘導体が含まれる。縮合芳香環を含有するヘテロシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む、任意の環形成原子によって結合され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、3～14個の環形成原子、4～14個の環形成原子、3～10個の環形成原子、4～10個の環形成原子、3～7個の環形成原子、または5～6個の環形成原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、1～4個のヘテロ原子、1～3個のヘテロ原子、1～2個のヘテロ原子または1個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、N、O、S、及びBから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有し、かつ1つ以上の酸化環員を有する単環式4～6員ヘテロシクロアルキルである。

10

【0204】

例示的なヘテロシクロアルキル基としては、ピロリジン-2-オン、1,3-イソオキサゾリジン-2-オン、ピラニル、テトラヒドロピラン、オキセタニル、アゼチジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ベンズアザペン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、ジアザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニル、オキサビシクロ[2.2.2]オクタニル、アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、アザアダマンタニル、ジアザアダマンタニル、オキサ-アダマンタニル、アザスピロ[3.3]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキサ-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、アザスピロ[3.4]オクタニル、ジアザスピロ[3.4]オクタニル、オキサ-アザスピロ[3.4]オクタニル、アザスピロ[2.5]オクタニル、ジアザスピロ[2.5]オクタニル、アザスピロ[4.4]ノナニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、オキサ-アザスピロ[4.4]ノナニル、アザスピロ[4.5]デカニル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、オキサ-ジアザスピロ[4.4]ノナニルなどが挙げられる。

20

30

【0205】

本明細書で使用される場合、「C_{o~p}シクロアルキル-C_{n~m}アルキル」は、式シクロアルキル-アルキレン-の基を指し、シクロアルキルはo~p個の炭素原子を有し、アルキレン連結基はn~m個の炭素原子を有する。

40

【0206】

本明細書で使用される場合、「C_{o~p}アリール-C_{n~m}アルキル」は、式アリール-アルキレン-の基を指し、アリールはo~p個の炭素原子を有し、アルキレン連結基はn~m個の炭素原子を有する。

【0207】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール-C_{n~m}アルキル」は、式ヘテロアリール-アルキレン-の基を指し、アルキレン連結基はn~m個の炭素原子を有する。

【0208】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル-C_{n~m}アルキル」は、式ヘテロシクロアルキル-アルキレン-の基を指し、アルキレン連結基はn~m個の炭素原子を

50

有する。

【0209】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、二価直鎖または分岐鎖アルキル連結基を指す。「アルキレン基」の例としては、メチレン、エタン-1, 1-ジイル、エタン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 1-ジイルなどが挙げられる。

【0210】

本明細書で使用される場合、「アルケニレン」という用語は、二価直鎖または分岐鎖アルケニル連結基を指す。「アルケニレン基」の例としては、エテン-1, 1-ジイル、エテン-1, 2-ジイル、プロペン-1, 3-ジイル、2-ブテン-1, 4-ジイル、3-ペンテン-1, 5-ジイル、3-ヘキセン-1, 6-ジイル、3-ヘキセン-1, 5-ジイルなどが挙げられる。

10

【0211】

本明細書で使用される場合、「アルキニレン」という用語は、二価直鎖または分岐鎖アルキニル連結基を指す。「アルキニレン基」の例としては、プロピン-1, 3-ジイル、2-ブチン-1, 4-ジイル、3-ペンチン-1, 5-ジイル、3-ヘキシン-1, 6-ジイル、3-ヘキシン-1, 5-ジイルが挙げられる。

【0212】

本明細書で使用される場合、「オキソ」という用語は、炭素に結合した場合はカルボニル基（例えば、 $C=O$ もしくは $C(O)$ ）を形成するか、または窒素もしくは硫黄ヘテロ原子に結合して、ニトロソ、スルフィニルもしくはスルホニル基を形成する、二価置換基としての酸素原子（すなわち、 $=O$ ）を指す。

20

【0213】

本明細書で使用される場合、「から独立して選択される」という用語は、変数または置換基の各出現が、適用可能な一覧から出現ごとに独立して選択されることを意味する。

【0214】

ある特定の箇所では、定義または実施形態は、特定の環（例えば、アゼチジン環、ピリジン環など）を指す。別段の指示がない限り、これらの環は、原子の原子価が超過しないことを条件として任意の環員に結合され得る。例えば、アゼチジン環は、環の任意の位置で結合されてよく、これに対してピリジン-3-イル環は3位で結合される。

30

【0215】

本明細書に記載される化合物は、非対称（例えば、1つ以上の立体中心を有する）であり得る。別段の指示がない限り、全ての立体異性体、例えば、エナンチオマー及びジアステレオマーなどが意図されている。非対称的に置換された炭素原子を含有する本開示の化合物は、光学活性またはラセミ形態で単離され得る。光学的に不活性な出発物質から光学的に活性な形態を調製する手法に関する方法は、当該技術分野において既知であり、ラセミ混合物の分割によるもの、または立体選択的合成などによるものである。オレフィン、 $C=N$ 二重結合などの多くの幾何異性体も本明細書に記載される化合物中に存在し得、全てのそのような安定した異性体が発明において企図される。本開示の化合物のシス及びトランス幾何異性体が記載されていて、これらは異性体の混合物として、または別個の異性体として単離されてよい。いくつかの実施形態では、化合物は（R）-配置を有する。いくつかの実施形態では、化合物は（S）-配置を有する。本明細書で提供される式（例えば、式（A-I）、（B-I）など）は、化合物の立体異性体を含む。

40

【0216】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野において既知の多数の方法のいずれかによって実施され得る。例示的な方法としては、光学的に活性な塩形成有機酸であるキラル分割酸を使用する分別再結晶が挙げられる。分別再結晶法に好適な分割剤は、例えば、光学活性酸、例えば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸またはβ-カンファースルホン酸などの様々な光学活性カンファースルホン酸のD体及びL体などである。分別結晶法に好適な他の分割剤としては、α-メチルベンジル

50

アミンの立体異性的に純粋な形態（例えば、S 及び R 体、またはジアステレオマー的に純粋な形態）、2-フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1, 2-ジアミノシクロヘキサンなどの立体異性的に純粋な形態が挙げられる。

【0217】

ラセミ混合物の分割はまた、光学活性分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填したカラム上での溶出によっても実施され得る。好適な溶出溶媒組成は、当業者によって決定され得る。

【0218】

本明細書で提供される化合物はまた、互変異性型を含む。互変異性型は、単結合と隣接する二重結合との交換と共に、それに付随するプロトンの移動に起因する。互変異性型としては、同じ実験式及び全電荷を有する異性体プロトン化状態であるプロトトロピー互変異性体が挙げられる。例示的なプロトトロピー互変異性体の例としては、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、エナミン-イミン対、ならびにプロトンが複素環系の2つ以上の位置を占有し得る環状形態、例えば、1H-及び3H-イミダゾール、1H-、2H-及び4H-1, 2, 4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、2-ヒドロキシピリジン及び2-ピリドン、ならびに1H-及び2H-ピラゾールが挙げられる。互変異性型は平衡状態であり得るか、または適切な置換によって1つの形態に立体的に固定され得る。1つの特定の互変異性型として名称または構造によって特定される本明細書の化合物は、別段の指定がない限り、他の互変異性型を含むことを意図する。

10

20

【0219】

全ての化合物、及びその薬学的に許容される塩は、水及び溶媒などの他の物質と共に見出され得る（例えば、水和物及び溶媒和物）か、または単離され得る。

【0220】

いくつかの実施形態では、化合物の調製は、例えば、所望の反応の触媒作用または酸付加塩などの塩形態の形成に影響を及ぼすような酸または塩基の添加を含み得る。

【0221】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその塩は、実質的に単離されている。「実質的に単離されている」とは、化合物が形成または検出された環境から少なくとも部分的に、または実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離は、例えば、本明細書で提供される化合物を濃縮した組成物を含み得る。実質的な分離は、少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%の本明細書で提供される化合物、またはその塩を含有する組成物を含み得る。化合物及びそれらの塩を単離する方法は、当該技術分野において日常的なものである。

30

【0222】

いくつかの実施形態では、CDK2阻害剤は、同位体標識された化合物、またはその薬学的に許容される塩であり得る。「同位体標識された」または「放射標識された」化合物は、1個以上の原子が、通常は天然に見られる（すなわち、天然に存在する）原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられているか、または置換されている本開示の化合物である。本開示の化合物に組み込まれてよい好適な放射性核種としては、²H（重水素についてはDとも記載される）、³H（トリチウムについてはTとも記載される）、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I及び¹³¹Iが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物中における1個以上の水素原子が、重水素原子によって置き換えられ得る（例えば、C₁~6アルキル基の1個以上の水素原子が、重水素原子で場合により置換され得る、例えば、-CH₃が-CD₃で置換されるなど）。

40

50

【0223】

本明細書に記載される化合物の1個以上の構成原子は、天然または非天然存在度の原子の同位体で置き換えられ得るか、または置換され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも1個の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、2個以上の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、1～2個、1～3個、1～4個、1～5個、または1～6個の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物中における全ての水素原子が、重水素原子によって置き換えられ得るか、または置換され得る。

【0224】

有機化合物中に同位体を含める合成方法は、当該技術分野において既知である (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N. Y., Appleton-Century-Crofts, 1971, The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765, The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位体標識化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び／またはアッセイなどの様々な研究に使用され得る。

10

20

【0225】

重水素などのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性から得られるある特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の増加または必要投与量の減少をもたらす可能性があるため、いくつかの状況では好ましい場合がある (例えば、A. Kerekes et al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210, R. Xu et al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312を参照のこと)。特に、1つ以上の代謝部位での置換は、治療上の利点のうち1つ以上をもたらす可能性がある。

【0226】

したがって、いくつかの実施形態では、CDK2阻害剤は、化合物中における1個以上の水素原子が重水素原子によって置き換えられている化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

30

【0227】

「化合物」という用語は、本明細書で使用される場合、図示される構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を含むことを意味する。1つの特定の互変異性型として名称または構造によって特定される本明細書の化合物は、別段の指定がない限り、他の互変異性型を含むことを意図する。

【0228】

「薬学的に許容される」という語句は、適切な医学的判断の範囲内でヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴うことなく、妥当な利益／リスク比に見合うような化合物、物質、組成物、及び／または剤形を指すために本明細書で用いられる。

40

【0229】

本開示はまた、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩も含む。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって親化合物が改変されている、開示される化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。本開示の薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性の無機または有機酸から形成された親化合物の従来の非毒性塩を含む。本開示の薬学的に許容される塩は、従来の化学

50

的方法によって塩基または酸部分を含有する親化合物から合成され得る。一般に、そのような塩は、水中もしくは有機溶媒中において、またはそれら2つの混合物中においてそれらの化合物の遊離酸または塩基形態を、化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製され得、その溶媒は一般に、エーテル、酢酸エチル、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、もしくはブタノール）またはアセトニトリル（ACN）のような非水性媒体が好ましい。好適な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418及びJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)に見出され、その各々の全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

10

【0230】

「CDK2阻害剤」という用語はCDK2を阻害する任意の化合物を含み、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、及び多形体も含む。

【0231】

合成

本発明の化合物（その塩を含む）は、既知の有機合成手法を使用して調製され得、以下のスキームにおけるものなどの、多数の可能な合成経路のいずれかに従って合成され得る。

【0232】

本発明の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中において実施され得る。好適な溶媒は、反応が実施される温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度の範囲であり得る温度で、出発物質（反応物）、中間体または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒または2つ以上の溶媒の混合物中で実施され得る。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに好適な溶媒が当業者によって選択され得る。

20

【0233】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を含み得る。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学的性質は、例えば、Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007)、Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000)、Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007)、Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74 (11), 1297、及びWuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., (Wiley, 2006)に記載されている。

30

【0234】

反応は、当該技術分野において既知の任意の好適な方法に従ってモニターされ得る。例えば、生成物形成は、分光手段、例えば、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H もしくは ^{13}C ）、赤外分光法、分光光度法（例えば、紫外可視）、質量分析などによって、またはクロマトグラフィー法、例えば、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）もしくは薄層クロマトグラフィー（TLC）などによってモニターされ得る。

40

【0235】

以下のスキームは、本発明の化合物の調製に関連する一般的な指針を提供する。当業者は、スキームに示される調製物が、本発明の様々な化合物を調製するために有機化学の一般知識を使用して改変または最適化され得ることを理解するであろう。

【0236】

式（A-I）の化合物は、例えば、以下のスキーム1及び2に示されるようなプロセスを使用して調製され得る。

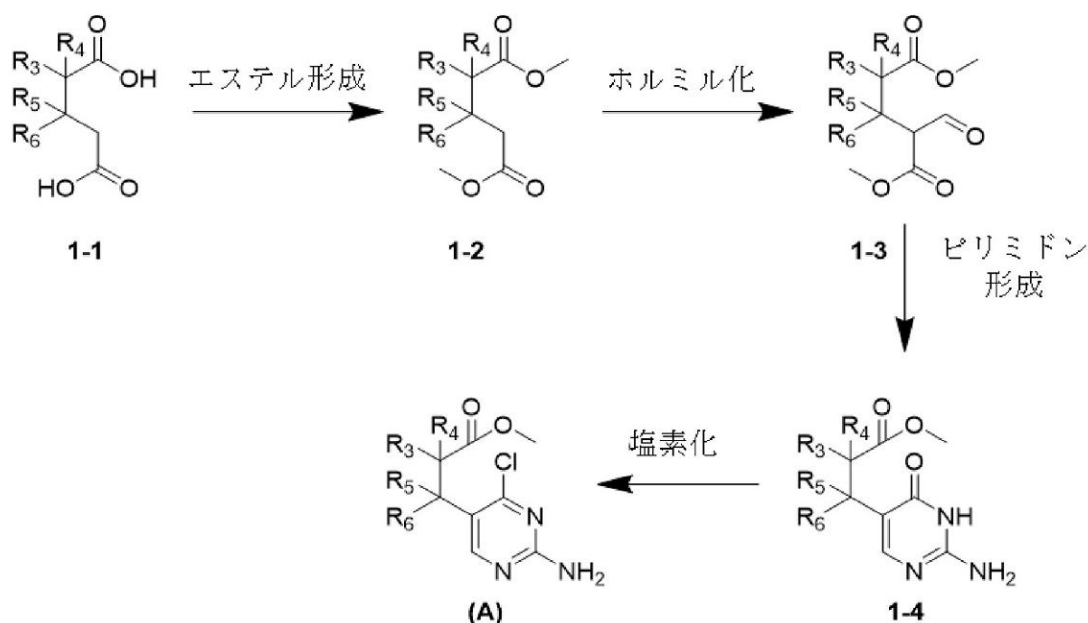
50

【0237】

式（A-I）の化合物は、一般式（A）の中間体から調製され得る。中間体（A）は、スキーム1に示されるように調製され得る。スキーム1は、式1-1の二酸が好適なジエステル、例えば、メチルまたはエチルエステルに変換されると式1-2の化合物を提供し得、これが適切な試薬（例えば、ギ酸メチルまたはエチル）でホルミル化されると式1-3の化合物を提供し得ることを示している。式1-3の化合物と、適切なグアニジン源、例えば、炭酸グアニジンまたは塩酸グアニジンなどとの反応によって、式1-4の化合物が得られ得る。最後に、式1-4の化合物と好適な塩素化試薬、例えば、オキシ塩化リンとの反応によって、一般式（A）の構造が得られ得る。

【化13】

スキーム1

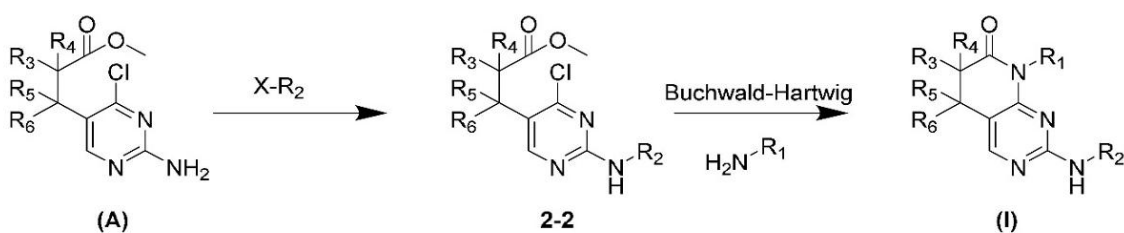


【0238】

一般式Aの中間体は、R₁に様々な置換基を有する、スキーム2に示されるような式（I）の化合物に変換され得る。式（A）の化合物は、様々な方法（例えば、アルデヒドまたはケトンとの還元的アミノ化、Buchwald-Hartwigアミノ化、銅触媒アミノ化、アミド結合形成など）を使用して適切なR₂置換基と反応すると、式2-2の化合物を提供し得る。式2-2の化合物のクロロ基がBuchwald-Hartwigアミノ化条件下で適切なアミンと反応すると、式（I）の化合物を提供し得る。

【化14】

スキーム2



【0239】

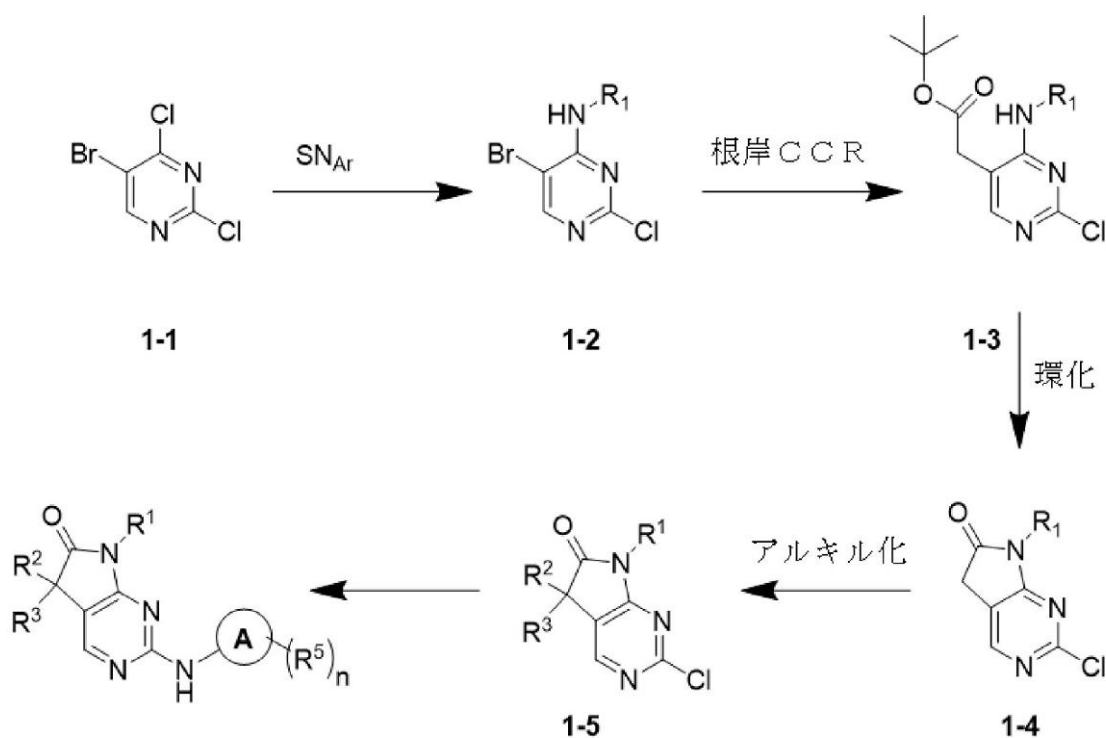
式（B-I）の化合物は、変化が望まれる位置に応じて様々な手法で調製され得る。例えば、環Aに変化を有する式（B-I）の化合物は、スキーム3に示されるように調製され

得る。スキーム 3 に図示されるプロセスでは、トリハロピリミジン 1-1 のクロロ基と、所望のアミンとの選択的置換によって、式 1-2 の化合物が提供される。中間体 1-2 は、選択的根岸クロスカップリング反応 (C C R) によって適切なパラジウムプレ触媒／配位子の組合せ (例えば、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ と QPhos または XPhos) と反応すると、中間体 1-3 を生成し得る。次いで、中間体 1-3 は塩基促進環化によって反応すると、式 1-4 の化合物を提供し得る。次いで、中間体 1-4 のアミドに所望の置換 α が導入されると (例えば、連続アルキル化または Pd 触媒アリール化によって)、式 1-5 の化合物を提供し得る。あるいは、標準的なアルキル化条件下においてビス求電子剤 (例えば、1, 2-ジプロモエタン) との反応によって式 1-5 の化合物を提供し、 R_2 及び R_3 が組み合わされて環を形成して式 1-5 の化合物を提供する。最後に、適切なアミンとの Buchwald-Hartwig アミノ化によって式 (B-I) の化合物が提供される。

10

【化 1 5】

スキーム 3



20

30

【0 2 4 0】

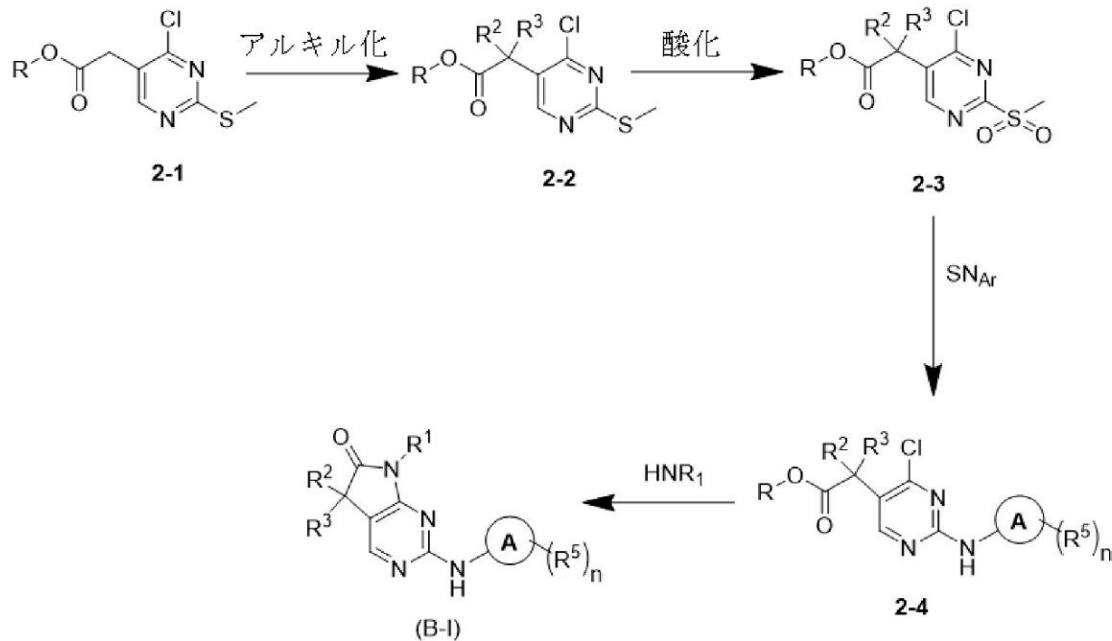
R_1 に異なる基を有する式 (B-I) の化合物は、スキーム 4 に示されるように形成され得る。したがって、上記のように化合物 2-1 の R_2 及び R_3 の導入によって化合物 2-2 が提供され、これは硫黄の選択的酸化を受けて (例えば、 $m\text{-CPBA}$ を用いて) 中間体 2-3 を提供し得る。得られたスルホンでの中間体 2-3 と、適切な N -ホルミルアミンとの選択的 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応によって、中間体 2-4 が提供される。最後に、中間体 2-4 と適切なアミンとの反応によって、一般式 (B-I) の化合物が提供される。このカップリングは、2つの方法のうち一方で実施され得る。第 1 に、あらかじめ形成された適切な触媒 (例えば、 RuPhos 第 2 世代プレ触媒または XantPhos 第 2 世代プレ触媒) によって触媒される、タンデム Buchwald-Hartwig アミノ化及び環化が使用され得る。あるいは、2ステッププロトコールは、適切な酸性 (TFA) または塩基性 (ヒューニツヒ塩基) 触媒及び適切な極性溶媒 (すなわち、1, 1, 1-トリフルオロエタノールまたは 1-ブタノール) との $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応と、それに続く適切な塩基 (すなわち、水素化ナトリウム) で誘導される環化からなる。

40

50

【化 1 6】

スキーム 4



10

20

【 0 2 4 1】

処置の方法

本明細書に開示される方法によって、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象が、CDK2阻害剤に応答する可能性がある（例えば、疾患の寛解／回復によって証明されるような疾患の大幅な改善を有するか、またはCDK2が阻害されている可能性がある）か否かに関する評価が可能となる。CDK2阻害剤に応答する可能性がある、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象が、CDK2阻害剤を投与され得る。逆に、CDK2阻害剤に応答する可能性が低い、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象は、疾患または障害の処置に好適な追加療法を投与され得る。

30

【 0 2 4 2】

本開示の方法によって、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象を、CDK2阻害剤を含む処置から恩恵を受ける可能性が高いヒト対象の群、及び恩恵を受ける可能性が低いヒト対象の群に層別化することも可能となる。CDK2阻害剤による処置が検討されているCDK2関連疾患または障害のヒト対象のプールからそのようなヒト対象を選択する能力は、対象に効果的な処置を施すのに有益である。

【 0 2 4 3】

一実施形態では、CDK2阻害剤で処置されるヒト対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症する可能性がある。ある特定の実施形態では、CDK2阻害剤で処置されるヒト対象は、がんを有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症する可能性がある。

40

【 0 2 4 4】

CDK2と関連する疾患または障害を有するヒト対象が、CDK阻害剤に応答する可能性が高い場合には（上に記載されるマーカー（例えば、バイオマーカーまたは薬力学的マーカー、例えば、CCNE1、p16、及びRbリン酸化）のうち1つ以上に基づいて）、ヒト対象は、有効量のCDK2阻害剤を投与され得る。CDK2阻害剤の有効量は、例えば、患者の特徴（年齢、性別、体重、人種など）、疾患の進行、及び薬物への以前の曝露

50

を考慮に入れて、医療従事者によって適切に決定され得る。ヒト対象がCDK2阻害剤に
応答する可能性が低い場合には、ヒト対象は、CDK2阻害剤を含まない療法を場合によ
り投与され得る。

【0245】

ヒト対象がCDK阻害剤に応答する可能性が高くなるか、または低くなるかどうかに基づ
いてヒト対象を層別化または選択した後、医師 (medical practitioner)
(例えば、医師 (doctor)) は、ヒト対象に適切な治療法を施すことができ
る。CDK2阻害剤を投与する方法は、当該技術分野において既知である。

【0246】

CDK2と関連する疾患または障害を有し、CDK2阻害剤に応答すると予測されるヒト
対象が、これまでに1つ以上の非CDK2阻害剤療法を投与されていた場合、CDK2阻
害剤により、以前にまたは現在投与されている療法が置き換えられ得るか、またはそれを
増強し得る。例えば、CDK2阻害剤で処置をすると、1つ以上の非CDK2阻害剤療法
の投与は中止または減少され、例えば、より低いレベルで投与され得る。CDK2阻害剤
が投与される一方で、以前の療法の投与が維持され得る。いくつかの実施形態では、以前
の療法は、CDK2阻害剤のレベルが治療効果をもたらすのに十分なレベルに到達するま
で維持され得る。

【0247】

特定の実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑わ
れる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象を処置する方法が本明細書で提供され
、本方法はヒト対象にCDK2阻害剤を投与することを含み、ヒト対象は、これまでに (i)
(a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするヌクレオチド
配列を有する、(b) 1つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠いているCDK
N2A遺伝子を有する、及び／または (c) p16タンパク質 (例えば、配列番号1のア
ミノ酸配列を含むp16タンパク質) を発現する、ならびに (ii) (a) CCNE1遺
伝子の増幅及び／または (b) 対象から得られた生体試料中において、CCNE1の対照
発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを有すると決定されている。ある特定の実
施形態では、生体試料は、CDK2阻害剤の投与の少なくとも1日前、少なくとも2日前
、少なくとも3日前、少なくとも4日前、少なくとも5日前、少なくとも6日前、少な
くとも7日前、少なくとも2週間前、少なくとも3週間前、少なくとも4週間前、または少
なくとも2か月前にヒト対象から得られた。ある特定の実施形態では、生体試料は、CD
K2阻害剤の投与の最大で1日前、最大で2日前、最大で3日前、最大で4日前、最大で
5日前、最大で6日前、最大で7日前、最大で2週間前、最大で3週間前、最大で4週間
前、または最大で2か月前にヒト対象から得られた。ある特定の実施形態では、対象は、
CDK2阻害剤の投与の少なくとも1日前、少なくとも2日前、少なくとも3日前、少な
くとも4日前、少なくとも5日前、少なくとも6日前、少なくとも7日前、少なくとも2
週間前、少なくとも3週間前、少なくとも4週間前、または少なくとも2か月前に配列番
号1のp16タンパク質をコードする遺伝子を有すると決定された。ある特定の実施形態
では、対象は、CDK2阻害剤の投与の最大で1日前、最大で2日前、最大で3日前、最
大で4日前、最大で5日前、最大で6日前、最大で7日前、最大で2週間前、最大で3週
間前、最大で4週間前、または最大で2か月前に配列番号1のp16タンパク質をコード
する遺伝子を有すると決定された。特定の実施形態では、本方法は以下をさらに含む：

(1) 対象にCDK2阻害剤を投与した後に対象から得られた生体試料中において、配列
番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化の対照レベルと比較した
場合に、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルの低
下を測定すること、及び

(2) 測定後、CDK2阻害剤をヒト対象に投与し続けること。

【0248】

ある特定の実施形態では、対象にCDK2阻害剤を投与した後に対象から得られた生体試
料は、CDK2阻害剤の投与の少なくとも1時間後、少なくとも2時間後、少なくとも3

10

20

30

40

50

時間後、少なくとも4時間後、少なくとも5時間後、少なくとも6時間後、少なくとも7時間後、少なくとも8時間後、少なくとも1日後、少なくとも2日後、少なくとも3日後、少なくとも4日後、少なくとも5日後、少なくとも6日後、少なくとも7日後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、または少なくとも4週間後に得られた。ある特定の実施形態では、対象にCDK2阻害剤を投与した後に対象から得られた生体試料は、CDK2阻害剤の投与の最大で1時間後、最大で2時間後、最大で3時間後、最大で4時間後、最大で5時間後、最大で6時間後、最大で7時間後、最大で8時間後、最大で1日後、最大で2日後、最大で3日後、最大で4日後、最大で5日後、最大で6日後、最大で7日後、最大で2週間後、最大で3週間後、または最大で4週間後にヒト対象から得られた。ある特定の実施形態では、ステップ(2)の継続投与は、ステップ(1)の測定の少なくとも1日後、少なくとも2日後、少なくとも3日後、少なくとも4日後、少なくとも5日後、少なくとも6日後、少なくとも7日後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも4週間後、または少なくとも2か月後に行われる。ある特定の実施形態では、ステップ(2)の継続投与は、ステップ(1)の測定の最大で1日後、最大で2日後、最大で3日後、最大で4日後、最大で5日後、最大で6日後、最大で7日後、最大で2週間後、最大で3週間後、最大で4週間後、または最大で2か月後に行われる。

10

【0249】

別の特定の実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害を有する、それを有すると疑われる、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象を処置する方法が本明細書で提供され、本方法は、(i)ヒト対象から得られた生体試料中において、(a)配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするヌクレオチド配列、(b)1つ以上の不活性化核酸置換を欠いているCDKN2A遺伝子、及び/または(c)p16タンパク質(例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質)の存在を同定すること、(ii)ヒト対象から得られた生体試料中において、(a)CCNE1遺伝子の増幅及び/または(b)CCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを同定すること、ならびにヒト対象にCDK2阻害剤を投与することを含む。特定の実施形態では、ヒト対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有する。特定の実施形態では、ヒト対象は、CDK2と関連する疾患または障害を有すると疑われるか、またはそれを発症するリスクがある。ある特定の実施形態では、投与は、ヒト対象から得られた生体試料中において、CDKN2A遺伝子、p16タンパク質、及び/またはCCNE1遺伝子の増幅及び/またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを同定した少なくとも1日後、少なくとも2日後、少なくとも3日後、少なくとも4日後、少なくとも5日後、少なくとも6日後、少なくとも7日後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも4週間後、または少なくとも2か月後に行われる。ある特定の実施形態では、投与は、ヒト対象から得られた生体試料中において、配列番号1のアミノ酸配列を含むp16タンパク質をコードするヌクレオチド配列、1つ以上の不活性化核酸置換を欠いているCDKN2A遺伝子、及び/またはp16タンパク質の存在、及び/またはCCNE1遺伝子の増幅及び/またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1の発現レベルを同定した最大で1日後、最大で2日後、最大で3日後、最大で4日後、最大で5日後、最大で6日後、最大で7日後、最大で2週間後、最大で3週間後、最大で4週間後、または最大で2か月後に行われる。特定の実施形態では、本方法は、対象にCDK2阻害剤を投与した後に対象から得られた生体試料中において、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化の対照レベルと比較した場合に、配列番号3のアミノ酸位置780に対応するセリンでのRbリン酸化レベルの低下を測定すること、及び測定後、CDK2阻害剤をヒト対象に投与し続けることをさらに含む。ある特定の実施形態では、対象にCDK2阻害剤を投与した後に対象から得られた生体試料は、投与の少なくとも1時間後、少なくとも2時間後、少なくとも3時間後、少なくとも4時間後、少なくとも5時間後、少なくとも6時間後、少なくとも7時間後、少なくとも8時間後、少なくとも1日後、少なくとも2日後、少なくとも3日後、少なくとも4日後、少なくとも5日後、少なくとも6日後、少なくとも7日後、少なくとも2週間後、少なくとも3週

20

30

40

50

間後、または少なくとも4週間後にヒト対象から得られた。ある特定の実施形態では、対象にCDK2阻害剤を投与した後に対象から得られた生体試料は、投与の最大で1時間後、最大で2時間後、最大で3時間後、最大で4時間後、最大で5時間後、最大で6時間後、最大で7時間後、最大で8時間後、最大で1日後、最大で2日後、最大で3日後、最大で4日後、最大で5日後、最大で6日後、最大で7日後、最大で2週間後、最大で3週間後、または最大で4週間後にヒト対象から得られた。ある特定の実施形態では、継続投与は、測定 of の少なくとも1日後、少なくとも2日後、少なくとも3日後、少なくとも4日後、少なくとも5日後、少なくとも6日後、少なくとも7日後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも4週間後、または少なくとも2か月後に行われる。ある特定の実施形態では、継続投与は、測定 of の最大で1日後、最大で2日後、最大で3日後、最大で4日後、最大で5日後、最大で6日後、最大で7日後、最大で2週間後、最大で3週間後、最大で4週間後、または最大で2か月後に行われる。

10

【0250】

いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、N-myc増幅神経芽細胞腫細胞(Molenaar, et al., Proc Natl Acad Sci USA 106(31):12968-12973を参照のこと)、K-Ras変異体肺癌(Hu, S., et al., Mol Cancer Ther, 2015. 14(11):p. 2576-85を参照のこと)、ならびにFBW7変異及びCCNE1過剰発現を有するがん(Takada, et al., Cancer Res, 2017. 77(18):p. 4881-4893を参照のこと)である。

20

【0251】

いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、肺扁平上皮癌、肺腺癌、膵臓腺癌、浸潤性乳癌、子宮癌肉腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、胃腺癌、食道癌、膀胱尿路上皮癌、中皮腫、または肉腫である。

【0252】

いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、肺腺癌、浸潤性乳癌、子宮癌肉腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、または胃腺癌である。

【0253】

いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、腺癌、癌腫、または嚢胞腺癌である。

30

【0254】

いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、子宮癌、卵巣癌、胃癌、食道癌、肺癌、膀胱癌、膵臓癌、または乳癌である。

【0255】

いくつかの実施形態では、CDK2と関連する疾患または障害は、がんである。

【0256】

いくつかの実施形態では、がんは、CCNE1の増幅または過剰発現を特徴とする。いくつかの実施形態では、がんは、CCNE1の増幅または過剰発現を特徴とする卵巣癌または乳癌である。

【0257】

いくつかの実施形態では、乳癌は、化学療法もしくは放射線療法抵抗性乳癌、内分泌抵抗性乳癌、トラスツズマブ抵抗性乳癌、またはCDK4/6阻害に対して一次もしくは獲得抵抗性を示す乳癌である。いくつかの実施形態では、乳癌は、進行性または転移性乳癌である。

40

【0258】

本開示の本方法を使用して処置可能ながんの例としては、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部の癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮内膜癌、子宮頸部の癌腫、膣の癌腫、外陰部の癌腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、慢性または急性

50

白血病、例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含むもの、小児の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、腎臓または尿道の癌、腎盂の癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、T細胞リンパ腫、環境によって誘導されたがん、例えば、アスベストによって誘導されたがんを含むもの、及び当該がんの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。本開示の方法は、転移がんの処置にも有用である。

【0259】

いくつかの実施形態では、本開示の方法で処置可能ながんとしては、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫、BRAF及びHSP90阻害抵抗性黒色腫）、腎臓癌（例えば、明細胞癌）、前立腺癌（例えば、ホルモン不応性前立腺癌）、乳癌、結腸癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌）ならびに高頻度マイクロサテライト不安定性（MSIhigh）を伴うがんが挙げられる。さらに、本開示は、本開示の方法を使用して成長が阻害される可能性がある難治性または再発性悪性腫瘍を含む。

10

【0260】

いくつかの実施形態では、本開示の本方法を使用して処置可能ながんとしては、固形腫瘍（例えば、前立腺癌、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮癌、腎臓癌、肝癌、脾臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部の癌、甲状腺癌、膠芽腫、肉腫、膀胱癌など）、血液癌（例えば、リンパ腫、白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、DLBCL、マンツル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（濾胞性リンパ腫を含み、再発性もしくは難治性NHL及び再発濾胞性を含む）、ホジキンリンパ腫または多発性骨髄腫など）ならびに当該がんの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0261】

いくつかの実施形態では、本開示の本方法を使用して処置可能ながんとしては、胆管癌（cholangiocarcinoma）、胆管癌（bile duct cancer）、トリプルネガティブ乳癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、平滑筋肉腫、肝細胞癌、ユーイング肉腫、脳癌、脳腫瘍、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、基底細胞癌、軟骨肉腫、類上皮肉腫、眼癌（eye cancer）、卵管癌、胃腸癌、消化管間質腫瘍、有毛細胞白血病、腸癌、脾臓細胞癌、口腔癌（oral cancer）、口腔癌（mouth cancer）、咽頭癌、喉頭癌、口唇癌、中皮腫、頸部癌、鼻腔癌、眼癌（ocular cancer）、眼黒色腫、骨盤癌、直腸癌、腎細胞癌、唾液腺癌、副鼻腔癌、脊椎癌、舌癌、管状癌、尿道癌、及び尿管癌が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0262】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、鎌状赤血球症及び鎌状赤血球貧血を処置するために使用され得る。

【0263】

いくつかの実施形態では、本開示の本方法を使用して処置可能な疾患及び適応症としては、血液癌、肉腫、肺癌、胃腸癌、尿生殖路癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0264】

例示的な血液癌としては、リンパ腫及び白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性NHL及び再発濾胞性を含む）、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性疾患（例えば、原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症（PV）、及び本態性血小板増加症（ET）、骨髄異形成症候群（MDS）、T細胞急性リンパ芽球性リンパ腫（T-ALL）ならびに多発性骨髄腫（MM）などが挙げられる。

50

【0265】

例示的な肉腫としては、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫（*rhabdomyosarcoma*）、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫（*rhabdosarcoma*）、線維腫、脂肪腫、過誤腫、及び奇形腫が挙げられる。

【0266】

例示的な肺癌としては、非小細胞肺癌（*NSCLC*）、小細胞肺癌（*SCLC*）、気管支原性肺癌、扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、軟骨性過誤腫、及び中皮腫が挙げられる。

【0267】

例示的な胃腸癌としては、食道の癌（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃の癌（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓の癌（管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸の癌（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸の癌（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、及び結腸直腸癌が挙げられる。

【0268】

例示的な尿生殖路癌としては、腎臓の癌（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕）、膀胱及び尿道の癌（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺の癌（腺癌、肉腫）、ならびに精巣の癌（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）が挙げられる。

【0269】

例示的な肝臓癌としては、ヘパトーマ（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が挙げられる。

【0270】

例示的な骨癌としては、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫瘍、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍が挙げられる。

【0271】

例示的な神経系癌としては、頭蓋の癌（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜の癌（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳の癌（星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、膠芽腫、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、及び脊髄の癌（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）に加えて、神経芽細胞腫及びレルミット・デク口病が挙げられる。

【0272】

例示的な婦人科癌としては、子宮の癌（子宮内膜癌）、子宮頸部の癌（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣の癌（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌）、顆粒膜－莢膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部の癌（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣の癌（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、及び卵管の癌（癌腫）が挙げられる。

【0273】

例示的な皮膚癌としては、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑（*moles dysplastic nevi*）、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して処置可能な疾患及び適応症としては、鎌状赤血球症（例えば、鎌状赤血球貧血）、トリプルネガティブ乳癌（*TNBC*）、骨髄異形成症候群、精巣癌、胆管癌、食道癌、及び尿路上皮癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0274】

併用療法

10

20

30

40

50

本明細書に記載される方法に従ってCDK2阻害剤で処置されるヒト対象は、CDK2と関連する疾患または障害の処置に効果的な1つ以上の追加の組成物または療法と組み合わせて処置され得る。いくつかの実施形態では、CDK2阻害剤は、BCL2阻害剤またはCDK4／6阻害剤と組み合わせて投与または使用される。

【0275】

I. がん療法

がん細胞増殖及び生存は、複数のシグナル伝達経路の機能不全に影響を受け得る。したがって、異なる酵素／タンパク質／受容体阻害剤が標的の活性を調節するような標的において異なる選択性を示すそれらを組み合わせて、そのような状態を処置することは有用である。2つ以上のシグナル伝達経路（または所与のシグナル伝達経路に関与する2つ以上の生体分子）を標的とすることは、細胞集団中で生じる薬剤抵抗性の可能性を減少させ、及び／または処置の毒性を減少させる場合がある。

【0276】

1つ以上の追加の医薬品、例えば、化学療法薬、抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、がん免疫療法剤、代謝酵素阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤、及びホスファターゼ阻害剤などに加えて、標的療法、例えば、Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF、FAK、及びCDK4／6キナーゼ阻害剤など、例えば、WO2006／056399に記載されるものなどが、CDK2関連疾患、障害または状態を処置するために本開示の化合物と組み合わせて使用され得る。治療用抗体などの他の薬剤が、CDK2関連疾患、障害または状態を処置するために本開示の化合物と組み合わせて使用され得る。1つ以上の追加の医薬品が、患者に同時にまたは連続して投与され得る。

【0277】

いくつかの実施形態では、CDK2阻害剤は、BCL2阻害剤またはCDK4／6阻害剤と組み合わせて投与または使用される。

【0278】

本明細書で開示されるような化合物は、がんなどの疾患及び本明細書に記載される他の疾患または障害を処置するために、1つ以上の他の酵素／タンパク質／受容体阻害剤療法と組み合わせて使用され得る。併用療法で処置可能な疾患及び適応症の例としては、本明細書に記載されているようなものが挙げられる。がんの例としては、固形腫瘍及び非固形腫瘍、例えば、液性腫瘍、血液癌などが挙げられる。感染症の例としては、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症または寄生虫感染症が挙げられる。例えば、本開示の化合物は、がんを処置するために以下のキナーゼの1つ以上の阻害剤と組み合わされ得る：Akt1、Akt2、Akt3、BCL2、CDK4／6、TGF-βR、PKA、PKG、PKC、CaM-キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IDH2、IGF-1R、IR-R、PDGFαR、PDGFβR、PI3K（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、及び複数または選択的）、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR／FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、PARP、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、TAMキナーゼ（Axl、Mer、Tyro3）、FLT3、VEGFR／Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALKならびにB-Raf。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、がんまたは感染症を処置するために以下の阻害剤のうち1つ以上と組み合わされ得る。がん及び感染症を処置するために本開示の化合物と組み合わされ得る阻害剤の非限定的な例としては、FGFR阻害剤（FGFR1、FGFR2、FGFR3またはFGFR4、例えば、ペミガチニブ（INCB54828）、またはINCB62079）、EGFR阻害剤（Erb-1またはHER-1としても知られている、例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、オルシメルチニブ、セツキシマブ、ネシツムマブ、またはパニツムマブ）、VEGFR阻害剤また

10

20

30

40

50

は経路遮断薬（例えば、ベバシズマブ、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、ボナチニブ、カボザンチニブ、バンデタニブ、ラムシルマブ、レンバチニブ、z i v -アフリベルセプト）、PARP阻害剤（例えば、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブまたはニラパリブ）、JAK阻害剤（JAK1及び／またはJAK2、例えば、ルキシソリチニブもしくはバリシチニブ、またはJAK1阻害剤、例えば、イタシチニブ（INCB039110）、INCB052793、もしくはINCB054707）、セイタシチニブ（INCB39110）、IDO阻害剤（例えば、エパカドスタット、NLG919、またはBMS-986205、MK7162）、LSD1阻害剤（例えば、GSK2979552、INCB59872またはINCB60003）、TDO阻害剤、PI3K-デルタ阻害剤（例えば、パルサクリシブ（INCB50465）またはINCB50797）、PI3K-ガンマ阻害剤、例えば、PI3K-ガンマ選択的阻害剤など、Pim阻害剤（例えば、INCB53914）、CSF1R阻害剤、TAM受容体チロシンキナーゼ（Tyro-3、Axl、及びMer、例えば、INCB081776）、アデノシン受容体アンタゴニスト（例えば、A2a/A2b受容体アンタゴニスト）、HPK1阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤（例えば、CCR2またはCCR5阻害剤）、SHP1/2ホスファターゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（HDAC）、例えば、HDAC8阻害剤など、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、プロモ及び余剰末端ファミリーメンバー阻害剤（例えば、プロモドメイン阻害剤またはBET阻害剤、例えば、INCB54329及びINCB57643など）、TAM受容体チロシンキナーゼ阻害剤（Tyro-3、Axl、及びMer、例えば、INCB81776）、c-MET阻害剤（例えば、カプマチニブ）、抗CD19抗体（例えば、タファシタマブ）、ALK2阻害剤（例えば、INCB00928）、あるいはそれらの組合せが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0279】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、PI3Kδ阻害剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、JAK阻害剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、JAK1またはJAK2阻害剤（例えば、バリシチニブまたはルキシソリチニブ）と共に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、JAK1阻害剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、JAK2よりも選択的であるJAK1阻害剤と共に投与される。

【0280】

併用療法で使用するための例示的な抗体としては、トラスツズマブ（例えば、抗HER2）、ラニビズマブ（例えば、抗VEGF-A）、ベバシズマブ（AVASTIN（商標）、例えば、抗VEGF）、パニツムマブ（例えば、抗EGFR）、セツキシマブ（例えば、抗EGFR）、rituxan（例えば、抗CD20）、及びc-METを対象とする抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0281】

以下の薬剤のうち1つ以上が、本開示の化合物と組み合わせて使用されてよく、非限定的な一覧として提示される：細胞増殖抑制剤のシスプラチン、ドキソルビシン、taxotere、タキソール、エトポシド、イリノテカン、campotosar、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、テモゾロミド、シクロホスファミド、SCH66336、R115777、L778,123、BMS 214662、IRESSA（商標）（ゲフィチニブ）、TARCEVA（商標）（エルロチニブ）、EGFRに対する抗体、イントロン、ara-C、アドリアマイシン、cytoxan、ゲムシタビン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、プスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、オキサリプラチン、ロイコボリン、ELO

X A T I N (商標) (オキサリプラチン)、ペントスタチン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド 17、アルファ、-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾン、トリウムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミソール、n a v e l b i n e、アナストラゾール、レトロゾール、カペシタビン、レロキサフィン、ドロロキシフェン、ヘキサメチルメラミン、a v a s t i n、H E R C E P T I N (商標) (トラスツズマブ)、B E X X A R (商標) (トシツモマブ)、V E L C A D E (商標) (ボルテゾミブ)、Z E V A L I N (商標) (イブリツモマブチウキセタン)、T R I S E N O X (商標) (三酸化ヒ素)、X E L O D A (商標) (カペシタビン)、ビノレルビン、ポルフィマー、E R B I T U X (商標) (セツキシマブ)、チオテパ、アルトレタミン、メルファラン、トラスツズマブ、レトロゾール、フルベストラント、エキセメスタン、イホスファミド、リツキシマブ、C 2 2 5 (セツキシマブ)、C a m p a t h (アレムツズマブ)、クロファラビン、クラドリビン、アフジコリン、r i t u x a n、スニチニブ、ダサチニブ、テザシタビン、S m l 1、フルダラビン、ペントスタチン、t r i a p i n e、ジドックス (d i d o x)、トリミドックス、アミドックス (a m i d o x)、3-A P、及び M D L-1 0 1, 7 3 1。

10

20

30

40

50

【0282】

本開示の化合物はさらに、例えば、化学療法、放射線療法、腫瘍標的療法、アジュバント療法、免疫療法または外科手術によって、がんを処置する方法と組み合わせて使用され得る。免疫療法の例としては、サイトカイン処置（例えば、インターフェロン、G M - C S F、G - C S F、I L - 2）、C R S - 2 0 7 免疫療法、がんワクチン、モノクローナル抗体、二重特異性または多重特異性抗体、抗体薬物複合体、養子 T 細胞移入、T o l l 受容体アゴニスト、R I G - I アゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス療法及び免疫調節小分子、例えば、サリドマイドまたは J A K 1 / 2 阻害剤、P I 3 K δ 阻害剤などを含むものが挙げられる。化合物は、1 つ以上の抗がん薬、例えば、化学療法剤などと組み合わせて投与され得る。化学療法薬の例としては、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、静注用ブスルファン、経口用ブスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ 2 a、イリノテカン、ラパチニブジトシレート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシン C、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、ペグアスパラガーゼ、ペグフ

イルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、及びゾレドロネートのいずれかが挙げられる。

【0283】

化学療法薬の追加の例としては、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、サリドマイド、revlimid、及びDNA損傷剤、例えば、メルファラン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、エトポシド、カルムスチンなどが挙げられる。

10

【0284】

例示的なステロイドとしては、コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾンまたはプレドニゾンなどが挙げられる。

【0285】

例示的なBcr-Abl阻害剤としては、メシル酸イマチニブ（GLEEVEC（商標））、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、及びポナチニブ、ならびに薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適なBcr-Abl阻害剤としては、米国特許第5,521,184号、WO04/005281、及び米国仮特許出願第60/578,491号に開示される属及び種の化合物、及びその薬学的に許容される塩が挙げられる。

20

【0286】

例示的で好適なFlt-3阻害剤としては、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、リニファニブ、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、ソラフェニブ、キザルチニブ、クレノラニブ、パクリチニブ、タンズチニブ、PLX3397及びASP2215、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適なFlt-3阻害剤としては、WO03/037347、WO03/099771、及びWO04/046120に開示されるような化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0287】

例示的で好適なRAF阻害剤としては、ダブラフェニブ、ソラフェニブ、及びベムラフェニブ、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適なRAF阻害剤としては、WO00/09495及びWO05/028444に開示されるような化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

30

【0288】

例示的で好適なFAK阻害剤としては、VS-4718、VS-5095、VS-6062、VS-6063、BI853520、及びGSK2256098、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適なFAK阻害剤としては、WO04/080980、WO04/056786、WO03/024967、WO01/064655、WO00/053595、及びWO01/014402に開示されるような化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

40

【0289】

例示的で好適なCDK4/6阻害剤としては、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ、レロシクリブ、及びアベマシクリブ、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適なCDK4/6阻害剤としては、WO09/085185、WO12/129344、WO11/101409、WO03/062236、WO10/075074、及びWO12/061156に開示されるような化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0290】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、特にイマチニブまたは他のキナーゼ阻害剤に耐性がある患者を処置するために、イマチニブを含む1つ以上の他のキナーゼ阻害剤と

50

組み合わせて使用され得る。

【0291】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、がんの処置において化学療法薬と組み合わせて使用され得、その毒性作用の憎悪をもたらすことなく、化学療法剤単独での応答と比較した場合に処置応答を改善する場合がある。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、本明細書で提供される化学療法薬と組み合わせて使用され得る。例えば、多発性骨髄腫の処置に使用される追加の医薬品としては、メルファラン、メルファランとプレドニゾン [MP]、ドキシソルビシン、デキサメタゾン、及び V e l c a d e (ボルテゾミブ) が挙げられ得るが、これらに限定されない。多発性骨髄腫の処置に使用されるさらに追加の薬剤としては、B c r - A b l、F l t - 3、R A F 及び F A K キナーゼ阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、その薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド (CY)、メルファラン (MEL)、及びベンダムスチンが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロテアソーム阻害剤はカルフィルゾミブである。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドはデキサメタゾン (DEX) である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、レナリドミド (LEN) またはボマリドミド (POM) である。相加効果または相乗効果は、本開示の CDK2 阻害剤を追加の薬剤と組み合わせる場合の望ましい結果である。

10

【0292】

薬剤は、単一のもしくは連続した剤形で本化合物と組み合わせられ得るか、または薬剤は、別個の剤形として同時にもしくは連続して投与され得る。

20

【0293】

本開示の化合物は、感染症を処置するための1つ以上の他の阻害剤または1つ以上の療法と組み合わせて使用され得る。感染症の例としては、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症または寄生虫感染症が挙げられる。

【0294】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾンなどのコルチコステロイドは、本開示の化合物と組み合わせて患者に投与され、デキサメタゾンは連続的ではなく間欠的に投与される。

【0295】

本明細書に記載されるような化合物、特許請求の範囲のいずれかに列挙されるような化合物、またはその塩は、別の免疫原性剤、例えば、がん性細胞、精製した腫瘍抗原 (組換えタンパク質、ペプチド、及び炭水化物分子を含む)、細胞、ならびに免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトした細胞などと組み合わせられ得る。使用される腫瘍ワクチンの非限定的な例としては、黒色腫抗原のペプチド、例えば、gp100、MAGE 抗原、Trp-2、MART1 及び / またはチロシナーゼのペプチドなど、あるいはサイトカイン GM-CSF を発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞が挙げられる。

30

【0296】

本明細書に記載されるような化合物、特許請求の範囲のいずれかに列挙されるような化合物、またはその塩は、がんの処置を目的としたワクチン接種プロトコールと組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、GM-CSF を発現するように形質導入される。いくつかの実施形態では、腫瘍ワクチンとしては、ヒトのがんに関連するウイルス、例えば、ヒトパピローマウイルス (HPV)、肝炎ウイルス (HBV 及び HCV) ならびにカポジヘルペス肉腫ウイルス (KHSV) などに由来するタンパク質が挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、腫瘍特異的抗原、例えば、腫瘍組織自体から単離された熱ショックタンパク質などと組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるような化合物、特許請求の範囲のいずれかに列挙されるような化合物、またはその塩は、樹状細胞免疫と組み合わせられて強力な抗腫瘍応答を活性化し得る。

40

【0297】

50

本開示の化合物は、腫瘍細胞を F e アルファまたは F e ガンマ受容体発現エフェクター細胞の標的とする二重特異性大環状ペプチドと組み合わせて使用され得る。本開示の化合物はまた、宿主の免疫応答性を活性化する大環状ペプチドと組み合わせられ得る。

【0298】

いくつかのさらなる実施形態では、本開示の化合物と他の治療剤との組合せは、骨髄移植または幹細胞移植の前、その間、及び／またはその後に患者に投与され得る。本開示の化合物は、造血起源の様々な腫瘍を処置するために骨髄移植と組み合わせて使用され得る。

【0299】

本明細書に記載されるような化合物、特許請求の範囲のいずれかに列挙されるような化合物、またはその塩は、病原体、毒素、及び自己抗原に対する免疫応答を刺激するためにワクチンと組み合わせて使用され得る。この治療アプローチが特に有用な可能性がある病原体の例としては、現在効果的なワクチンが存在しない病原体、または従来のワクチンが完全に効果的ではない病原体が挙げられる。これらとしては、H I V、肝炎（A、B、及びC型）、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、S t a p h y l o c o c c u s a u r e u s、P s e u d o m o n a s A e r u g i n o s a が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0300】

本開示の方法によって処置可能な感染症を引き起こすウイルスとしては、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザ、A型、B型、C型またはD型肝炎ウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、エボラウイルス、麻疹ウイルス、ヘルペスウイルス（例えば、V Z V、H S V - 1、H A V - 6、H S V - I I、及びC M V、エプスタインバーウイルス）、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コルノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、H T L Vウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、J Cウイルスならびにアルボウイルス脳炎ウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0301】

本開示の方法によって処置可能な感染症を引き起こす病原性細菌としては、クラミジア、リケッチア細菌、マイコバクテリウム、ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌及びコノコッカス、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュドモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、バチルス、コレラ、破傷風、ボツリヌス症、炭疽、ペスト、レプトスピラ症、ならびにライム病菌が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0302】

本開示の方法によって処置可能な感染症を引き起こす病原性真菌としては、C a n d i d a (a l b i c a n s、k r u s e i、g l a b r a t a、t r o p i c a l i sなど)、C r y p t o c o c c u s n e o f o r m a n s、A s p e r g i l l u s (f u m i g a t u s、n i g e rなど)、ケカビ (M u c o r a l e s) 属 (ケカビ (m u c o r)、ユミケカビ、クモノスカビ)、S p o r o t h r i x s c h e n k i i、B l a s t o m y c e s d e r m a t i t i d i s、P a r a c o c c i d i o i d e s b r a s i l i e n s i s、C o c c i d i o i d e s i m m i t i s及びH i s t o p l a s m a c a p s u l a t u mが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0303】

本開示の方法によって処置可能な感染症を引き起こす病原性寄生虫としては、E n t a m o e b a h i s t o l y t i c a、B a l a n t i d i u m c o l i、N a e g l e r i a f o w l e r i、アカントアメーバ種、G i a r d i a l a m b i a、クリプトスポリジウム種、P n e u m o c y s t i s c a r i n i i、P l a s m o d i u m v i v a x、B a b e s i a m i c r o t i、T r y p a n o s o m a b r u c e i、T r y p a n o s o m a c r u z i、L e i s h m a n i a d o n o v a n i、T o x o p l a s m a g o n d i、及びN i p p o s t r o n g y l u s b r a s i l

50

i e n s i s が挙げられるが、これらに限定されない。

【0304】

2つ以上の医薬品が患者に投与される場合、それらは同時に、別々に、逐次的に、または組み合わせて（例えば、3つ以上の薬剤の場合に）投与され得る。

【0305】

これらの化学療法剤の多くを安全かつ効果的に投与する方法が、当業者に既知である。加えて、それらの投与は標準的な文献に記載されている。例えば、化学療法剤の多くの投与は、「Physicians' Desk Reference」（PDR、例えば、1996年版、Medical Economics Company, Montvale, NJ）に記載されていて、その開示はその全体が記載されている場合と同様に参照によって本明細書に組み込まれる。

10

【0306】

II. 免疫チェックポイント療法

本開示の化合物は、疾患、例えば、がんまたは感染症などを処置するために1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用され得る。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、免疫チェックポイント分子、例えば、CBL-B、CD20、CD28、CD40、CD70、CD122、CD96、CD73、CD47、CDK2、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kデルタ、PI3Kガンマ、TAM、アルギナーゼ、HPK1、CD137（4-1BBとしても知られる）、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TLR（TLR7/8）、TIGIT、CD112R、VISTA、PD-1、PD-L1及びPD-L2などに対する阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR及びCD137から選択される刺激性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT、及びVISTAから選択される阻害チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、KIR阻害剤、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤及びTGFRベータ阻害剤から選択される1つ以上の薬剤と組み合わせて使用され得る。

20

【0307】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、免疫チェックポイント分子、例えば、OX40、CD27、GITR、及びCD137（4-1BBとしても知られる）の1つ以上のアゴニストと組み合わせて使用され得る。

30

【0308】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、または抗CTLA-4抗体である。

【0309】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1またはPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1または抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1または抗PD-L1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、チスレリズマブ、スパルタリズマブ（PDR001）、セトレリマブ（JNJ-63723283）、トリパリマブ（JS001）、カムレリズマブ（SHR-1210）、シンチリマブ（IBI308）、AB122（GLS-010）、AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、BMS936559、JTX-4014、BGB-108、SHR-1210、MEDI4736、FAZ053、BCD-100、KN035、CS1001、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、SHR-1316、CBT-502（TQB2450）、A167（KL-A167）、STI-A101（ZKAB001）、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20、TSR-042、またはLY3300054である。いくつかの実施

40

50

形態では、PD-1またはPD-L1の阻害剤は、米国特許第7,488,802号、同第7,943,743号、同第8,008,449号、同第8,168,757号、同第8,217,149号、もしくは同第10,308,644号、米国特許公開第2017/0145025号、同第2017/0174671号、同第2017/0174679号、同第2017/0320875号、同第2017/0342060号、同第2017/0362253号、同第2018/0016260号、同第2018/0057486号、同第2018/0177784号、同第2018/0177870号、同第2018/0179179号、同第2018/0179201号、同第2018/0179202号、同第2018/0273519号、同第2019/0040082号、同第2019/0062345号、同第2019/0071439号、同第2019/0127467号、同第2019/0144439号、同第2019/0202824号、同第2019/0225601号、同第2019/0300524号、もしくは同第2019/0345170号、またはPCT公開第WO03/042402号、同第WO2008/156712号、同第WO2010/089411号、同第WO2010/036959号、同第WO2011/066342号、同第WO2011/159877号、同第WO2011/082400号、同第WO2011/161699号、もしくは同第WO2019/246110号に開示されるものであり、その各々の全体が参照によって本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、PD-L1の阻害剤はINCB086550である。

10

20

30

40

50

【0310】

いくつかの実施形態では、抗体は抗PD-1抗体、例えば、抗PD-1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、シンチリマブ、AB122、AMP-224、JTX-4014、BGB-108、BCD-100、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、またはTSR-042である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、またはシンチリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はニボルマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はセミプリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はスパルタリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はカムレリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はセトレリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はトリパリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はシンチリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はAB122である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はAMP-224である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はJTX-4014である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はBGB-108である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はBCD-100である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はBAT1306である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はLZM009である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はAK105である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はHLX10である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はTSR-042である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、MGA012（INCMGA0012、レチファンリマブ）である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はSHR-1210である。他の抗がん剤（複数可）としては、抗体治療薬、例えば、4-1BB（例えば、ウレルマブ、ウトミルマブ）などが挙げられる。

【0311】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、チスレリズマ

ブ、BMS-935559、MEDI4736、アテゾリズマブ（MPDL3280A、RG7446としても知られる）、アベルマブ（MSB0010718C）、FAZ053、KN035、CS1001、SHR-1316、CBT-502、A167、STI-A101、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20、またはLY3300054である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、またはチスレリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はアテゾリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はアベルマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はデュルバルマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はチスレリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はBMS-935559である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はMEDI4736である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はFAZ053である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はKN035である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はCS1001である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はSHR-1316である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はCBT-502である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はA167である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はSTI-A101である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はCK-301である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はBGB-A333である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はMSB-2311である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はHLX20である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はLY3300054である。

10

20

【0312】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1に結合する小分子、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1に結合して内在化させる小分子、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、US2018/0179201、US2018/0179197、US2018/0179179、US2018/0179202、US2018/0177784、US2018/0177870、米国特許出願第16/369,654号（2019年3月29日出願）、及び米国仮特許出願第62/688,164号におけるものから選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、その各々の全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

30

【0313】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、KIR、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及びTGFRベータの阻害剤である。

【0314】

いくつかの実施形態では、阻害剤はMCLA-145である。

【0315】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CTLA-4の阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、AGEN1884、またはCP-675,206である。

40

【0316】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、LAG3の阻害剤、例えば、抗LAG3抗体である。いくつかの実施形態では、抗LAG3抗体は、BMS-986016、LAG525、INCAGN2385、またはエフチラギモドアルファ（IMP321）である。

【0317】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD73の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD73の阻害剤はオレクルマブである。

50

【0318】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIGITの阻害剤である。いくつかの実施形態では、TIGITの阻害剤はOMP-31M32である。

【0319】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、VISTAの阻害剤である。いくつかの実施形態では、VISTAの阻害剤は、JNJ-61610588またはCA-170である。

【0320】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、B7-H3の阻害剤である。いくつかの実施形態では、B7-H3の阻害剤は、エノブリツズマブ、MGDO09、または8H9である。

【0321】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、KIRの阻害剤である。いくつかの実施形態では、KIRの阻害剤は、リリルマブまたはIPH4102である。

【0322】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、A2aRの阻害剤である。いくつかの実施形態では、A2aRの阻害剤はCPI-444である。

【0323】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TGF-βの阻害剤である。いくつかの実施形態では、TGF-βの阻害剤は、トラベデルセン、ガルセルチニブ、またはM7824である。

【0324】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PI3K-γの阻害剤である。いくつかの実施形態では、PI3K-γの阻害剤はIPI-549である。

【0325】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD47の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD47の阻害剤は、Hu5F9-G4またはTTI-621である。

【0326】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD73の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD73の阻害剤はMEDI9447である。

【0327】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD70の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD70の阻害剤は、クサツズマブまたはBMS-936561である。

【0328】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIM3の阻害剤、例えば、抗TIM3抗体である。いくつかの実施形態では、抗TIM3抗体は、INCAGN2390、MBG453、またはTSR-022である。

【0329】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD20の阻害剤、例えば、抗CD20抗体である。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、オビヌツズマブまたはリツキシマブである。

【0330】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、OX40、CD27、CD28、GITR、ICOS、CD40、TLR7/8、及びCD137(4-1BBとしても知られる)のアゴニストである。

【0331】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、CD 137のアゴニストはウレルマブである。いくつかの実施形態では、CD 137のアゴニストはウトミルマブである。

【0332】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、GITRの阻害剤である。いくつかの実施形態では、GITRのアゴニストは、TRX 518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG 228、BMS-986156、GWN323、MEDI1873、またはMEDI6469である。

【0333】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、OX40のアゴニスト、例えば、OX40アゴニスト抗体またはOX40L融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、抗OX40抗体は、INCAGN01949、MEDI0562（タボリマブ）、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178、または9B12である。いくつかの実施形態では、OX40L融合タンパク質はMEDI6383である。

【0334】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD40のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD40のアゴニストは、CP-870893、ADC-1013、CDX-1140、SEA-CD40、RO7009789、JNJ-64457107、APX-005M、またはChilob 7/4である。

【0335】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ICOSのアゴニストである。いくつかの実施形態では、ICOSのアゴニストは、GSK-3359609、JTX-2011、またはMEDI-570である。

【0336】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD28のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD28のアゴニストはセラリズマブである。

【0337】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD27のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD27のアゴニストはバルリルマブである。

【0338】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、TLR7/8のアゴニストである。いくつかの実施形態では、TLR7/8のアゴニストはMEDI9197である。

【0339】

本開示の化合物は、二重特異性抗体と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体のドメインのうち1つは、PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3またはTGFβ受容体を標的とする。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、PD-1及びPD-L1に結合する。いくつかの実施形態では、PD-1及びPD-L1に結合する二重特異性抗体は、MCLA-136である。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、PD-L1及びCTLA-4に結合する。いくつかの実施形態では、PD-L1及びCTLA-4に結合する二重特異性抗体は、AK104である。

【0340】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、1つ以上の代謝酵素阻害剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、代謝酵素阻害剤は、IDO1、TDO、またはアルギナーゼの阻害剤である。IDO1阻害剤の例としては、エパカドスタット、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099及びLY338196が挙げられる。アルギナーゼ阻害剤の阻害剤としては、INCB1158が挙げられる。

【0341】

全体を通して提供されるように、追加の化合物、阻害剤、薬剤などは、単一のもしくは連続した剤形で本化合物と組み合わせられ得るか、またはそれらは、別個の剤形として同時にもしくは連続して投与され得る。

【0342】

以下は、本発明の実施に関する例である。それらは、本発明の範囲を限定するものと決して解釈されるべきではない。

【実施例】

【0343】

実施例1. 卵巣癌及び子宮内膜癌細胞株におけるサイクリンE1の特徴付け

サイクリンE1（「CCNE1」）遺伝子を、様々な卵巣癌及び子宮内膜癌細胞株で評価した（図1A及び1B）。CCNE1を、COV318、OVCAR3卵巣、Fu-OV1、及びKLE細胞中で増幅し、その各々がコピー数（コピー数（「CN」） >2 ）によるCCNE1機能獲得を示した（図1A）。対照的に、CCNE1はCOV504、OV56、またはIgrov1細胞では増幅されず、その各々が遺伝子の中間のコピー数（2）または機能喪失（ $CN \leq 2$ ）を示した。CNを、Broad Institute Cancer Cell Line Encyclopedia（「CCLE」）データベース（Barretina, et al., Nature, 2012. 483（7391）：p. 603-7、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる）から入手した。

【0344】

ウェスタンブロット分析を、COV318、OVCAR3卵巣、Fu-OV1、KLE、COV504、OV56、及びIgrov1細胞からのタンパク質試料で実施し、CCNE1タンパク質レベルを評価した。CCNE1タンパク質レベルは、遺伝子の中間のコピー数または機能喪失を伴う細胞株（ $CN \leq 2$ 、すなわち、COV504、OV56、及びIgrov1細胞）と比較して、コピー数によるCCNE1機能獲得を伴う細胞株（ $CN > 2$ 、すなわち、COV318、OVCAR3卵巣、Fu-OV1、及びKLE細胞）中で高かった。

【0345】

実施例2. siRNAによるCDK2ノックダウンは、CCNE1増幅ヒトがん細胞株の増殖を阻害するが、CCNE1非増幅ヒトがん細胞株では阻害しない

CCNE1増幅細胞株対CCNE1非増幅細胞株におけるCDK2ノックダウンの効果を評価した。CCNE1増幅細胞株（Fu-OV1及びKLE）またはCCNE1非増幅細胞株（COV504及びIgrov1）を、対照（「ctrl」）またはCDK2特異的低分子干渉RNA（「siRNA」）（「CDK2 siRNA-1」及び「CDK2 siRNA-2」）で処理した（図2A及び2Bならびに図3A及び3B）。siRNAでのトランスフェクションから72時間後、細胞を採取し、蛍光活性化細胞選別（「FACS」）による細胞周期分析に供した（図2A及び3A）。CDK2のノックダウンを、ウェスタンブロットによって確認した（図2B及び3B）。CDK2ノックダウンは、CCNE1増幅細胞株の増殖を阻害したが、CCNE1非増幅細胞株では阻害しなかった（図2A及び3A）。

【0346】

同様の実験を、追加のCCNE1増幅細胞株（COV318、OVCAR3、Fu-OV1、及びKLE）ならびにCCNE1非増幅細胞株（COV504、OV56、及びIgrov1）で実施した（図4）。CDK2特異的siRNAによる処理から3日後のS期の細胞割合は、対照siRNAでの処理と比較した場合にCCNE1増幅細胞株で有意に減少した（図4）。図2A及び3Aの結果と一致して、CDK2特異的siRNAによる処理から3日後のS期の細胞割合は、対照siRNAでの処理と比較した場合にCCNE1非増幅細胞株中では有意差はなかった（図4）。

【0347】

実施例3. CDK4/6阻害時のCCNE1増幅細胞株及びCCNE非増幅細胞株における増殖

CCNE1増幅細胞株対CCNE1非増幅細胞株におけるCDK4／6阻害の効果を評価した。CCNE1増幅細胞（OVCAR3）またはCCNE1非増幅細胞（COV504）を、ジメチルスルホキシド（「DMSO」）対照または漸増濃度のCDK4／6阻害剤パルボシクリブで処理した（図5）。DMSOまたはパルボシクリブでの処理から16時間後、細胞を採取し、FACSによる細胞周期分析に供した（図5）。CDK4／6阻害は、CCNE1非増幅細胞では増殖の用量依存的阻害をもたらしたが、CCNE1増幅細胞にはもたらさなかった（図5）。

【0348】

同様の実験を、より大きなセットのCCNE1増幅細胞株（COV318及びOVCAR3）ならびにCCNE1非増幅細胞株（COV504、OV56、及びIgrovl）で実施した（図6）。パルボシクリブによる処理から16時間後のS期の細胞割合は、DMSOでの処理と比較した場合にCCNE1非増幅細胞株において用量依存的様式で減少した（図6）。図5の結果と一致して、パルボシクリブによる処理から16時間後のS期の細胞割合は、DMSOでの処理と比較した場合にCCNE1増幅細胞株中では有意差はなかった（図6）。

10

【0349】

実施例4．CDK2ノックダウンは、CCNE1増幅細胞株においてS780でのRbリン酸化をブロックするが、CCNE1非増幅細胞株ではブロックしない
CCNE1増幅細胞株対CCNE1非増幅細胞株における、配列番号3のSer-780（「S780」）でのRbリン酸化に対するCDK2ノックダウンの効果を評価した。CCNE1増幅細胞株（COV318、Fu-OV1及びKLE）またはCCNE1非増幅細胞株（COV504、OV56及びIgrovl）を、ctrlまたはCDK2特異的siRNAで処理した（図7A及び7B）。siRNAでのトランスフェクションから72時間後、細胞を採取し、総タンパク質を抽出してウェスタンブロットによって分析した。CDK2のノックダウンを、ウェスタンブロットによって確認した。CDK2ノックダウンは、CCNE1増幅細胞株においてS780でのRbリン酸化をブロックした（図7A）が、CCNE1非増幅細胞株ではブロックしなかった（図7B）。

20

【0350】

実施例5．パルボシクリブは、CCNE1非増幅細胞株においてS780でのRbリン酸化をブロックするが、CCNE1増幅細胞株ではブロックしない
CCNE1増幅細胞株対CCNE1非増幅細胞株における、S780でのRbリン酸化に対するCDK4／6阻害の効果を評価した。CCNE1増幅細胞株（OVCAR3及びCOV318）またはCCNE1非増幅細胞株（COV504及びOV56）を、DMSOまたは様々な用量のパルボシクリブで処理した（図8A及び8B）。処理の1時間または15時間後、細胞を採取し、総タンパク質を抽出してウェスタンブロットによって分析した（図8）。パルボシクリブ処理は、CCNE1非増幅細胞株においてS780でのRbリン酸化をブロックした（図8B）が、CCNE1増幅細胞株ではブロックしなかった（図8A）。

30

【0351】

実施例6．dTAGによるCDK2分解は、S780でのRBリン酸化を減少させる
CDK2ノックダウンが、CCNE1増幅細胞においてS780でのRbリン酸化を減少させること（実施例4を参照のこと）をさらに確認するために、dTAG系を使用してCDK2を分解し、S780-リン酸化Rbのレベルを評価した（Erbe et al., Nature, 2017, 543 (7644) : 270-274、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる）。簡潔に述べると、OVCAR3細胞を、Cas9構築物のレンチウイルス形質導入によってCas9を発現するように操作した。次いで、OVCAR3-Cas9細胞を、CDK2-FKBP12F36V-HA発現構築物のレンチウイルス形質導入によってCDK2-FKBP12F36V-HA融合タンパク質を発現するように操作した。次に、細胞株を操作して内因性CDK2を不活性化させるために、OVCAR3（Cas9、CDK2-FKBP12F36V-HA）細胞をCDK2 sgR

40

50

NA (「CDK2-gRNA」) で形質導入し、非標的化sgRNA (「Ctl-gRNA」、Celllecta) で形質導入したOVCA R3 (Cas9、CDK2-FKBP12F36V-HA) 細胞は、対照細胞株として機能した。

【0352】

dTAG (図9A) によってCDK2-FKBP12F36V-HAタンパク質を分解するために、細胞をDMSOで、またはdTAGの濃度滴定で14時間処理した。細胞を収集し、ウェスタンブロットのために処理した (図9B)。CDK2-FKBP12 (F36V) の用量応答性分解を、対照及びCDK2-gRNA処理細胞の両方においてdTAGで処理した後、ウェスタンブロットによって検出した (図9B)。分解を、HAタグのウェスタンブロットによってさらに確認した。内因性CDK2タンパク質を、対照gRNAで処理したOVCA R3細胞では検出したが、CDK2-gRNAで処理した細胞では検出しなかった (図9B)。CDK2-FKBP12 (F36V) 分解は、CDK2ノックアウトOVCA R3細胞においてS780でのRbリン酸化を阻害したが、内因性CDK2発現を有するOVCA R3細胞では阻害しなかった。

【0353】

実施例7. CDK2阻害剤を同定するためのp-Rb S780 HTRF細胞アッセイインビトロCDK2/CCNE1酵素活性アッセイを使用し、均一時間分解エネルギー移動 (「HTRF」) を使用してペプチド基質のリン酸化を測定した。最初に、CDK2阻害に対する8-((1R,2R)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロペンチル)-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (化合物A) の特異性を、キナーゼ活性アッセイによって確認した (図10A)。この目的のために、LANC E (登録商標) Ultraキナーゼアッセイを、ULight (商標) 標識EIF4E結合タンパク質1 (Thr37/46) ペプチド (PerkinElmer、TRF0128-M) を基質として、及びユーロピウム標識抗ホスホEIF4E結合タンパク質1 (Thr37/46) 抗体 (PerkinElmer、TRF0216-M) と共に使用した。ユーロピウムドナーの蛍光 (620nm) に対する標識基質に転移した蛍光 (665nm) の比は、リン酸化の程度を表す。化合物AのIC50を、1.1nMであると決定した (図10A)。対照的に、CDK4/6阻害剤パルボシクリブのIC50は、10,000nMであった (図10A)。

【0354】

次に、CDK2 pRb (S780) HTRF細胞アッセイを実施し、化合物Aまたはパルボシクリブでの処理時にCCNE1増幅COV318細胞におけるセリン780でのRbリン酸化の定量的検出を可能にした (図10B)。パルボシクリブではなく、化合物Aでの処理によって、CCNE1増幅細胞におけるセリン780でのRbリン酸化が阻害された (図10B)。このアッセイでの化合物AのIC50が37nMであった一方で、パルボシクリブのIC50は>3,000nMであった (図10B)。

【0355】

実施例8. CCLEデータセットのバイオインフォマティクス解析によって、CCNE1増幅細胞におけるCDK2阻害に対する感受性が機能的p16に依存していることが明らかとなる

CCNE1増幅細胞においてCDK2阻害に対する感受性を予測するためのバイオマーカーを同定するために、CCLEからの460細胞株を分析した (Barretina、上記)。最初に、細胞株を、shRNAノックダウンデータに基づくCCNE1コピー数及び発現ならびにCDK2感度スコアに基づいてフィルタリングした。合計で41細胞株が、>3のCCNE1コピー数及びCCNE1発現スコア (CCLE:>3) を有すると同定した。これらの41細胞株のうち、18 (44%) はCDK2阻害に対して感度が高かった (CDK2感度スコア $\leq$ -3) 一方で、23 (56%) はCDK2阻害に対して感度が低かった (CDK2感度スコア>-3)。

【0356】

次に、CDK2感受性及びCDK2非感受性細胞株においてp16状態を評価した (図1

1)。CDK2阻害に対して感度が高かった18細胞株のうち、100%が正常なp16遺伝子を発現した(図11)。対照的に、23のCDK2非感受性細胞株のうち4つの細胞株のみが、正常なp16遺伝子を発現した(図11)。23のCDK2非感受性細胞株の大部分が、機能不全p16遺伝子発現を示した:すなわち、23の細胞株のうち10細胞株でp16遺伝子が欠失し、23の細胞株のうち5つの細胞株でp16遺伝子をサイレンシングし、23の細胞株のうち4つの細胞株でp16遺伝子に変異した(図11)。

【0357】

CCNE1増幅細胞株におけるCDK2感受性及びCDKN2A/p16状態の概要を、以下の表2に提供する。

表2. CDK2感度スコアが ≤ 3 の細胞株をCDK2感受性株として算出し、 ≥ 3 をCDK2非感受性株として算出した。実験で検証した細胞株を太字で示す。NCIN87_胃は、ウェスタンブロットにおいてCDKN2A/P16タンパク質発現を全く示さなかった。CCNE1及びCDKN2A/P16のコピー数を、CCLEデータセットに基づいて算出した。発現スコア<0を、遺伝子サイレンシングとして算出した。

10

20

30

40

50

【表 2】

細胞株	CDK2 感度 スコア	CCNE1 コピー 数	CDKN2A コピー数	CDKN2A /p16 mR NA発現 スコア	CDKN2a/ p16機能不全
HCC1569_乳房	-9.6	16	2	5.11	
OVISe_卵巣	-9.4	3	2	4.17	
MKN1_胃	-8.9	5	1	4.28	
EFE184_子宮内膜	-8.7	3	2	3.97	
KURAMOCHI_卵巣	-8.2	3	2	3.60	
MKN7_胃	-7.7	21	1	4.37	
MDAMB157_乳房	-7.6	6	2	5.01	
HCC70_乳房	-7.6	4	4	4.88	
NIHOVCAR3_卵巣	-7.4	10	2	4.15	
FUOV1_卵巣	-7	10	3	5.19	
KLE_子宮内膜	-7	7	2	6.24	
COV318_卵巣	-7	14	2	5.09	
CAOV4_卵巣	-6.7	3	2	3.59	
MFE280_子宮内膜	-6.3	4	2	4.97	
NCIH661_肺	-6.2	5	2	3.73	
OVCAR4_卵巣	-4.3	4	1	4.77	
SNU8_卵巣	-3.8	5	3	5.35	
OVCAR8_卵巣	-3.7	3	2	5.21	
RMUGS_卵巣	-2.8	4	1	-0.08	サイレンシング
NCCSTCK140_胃	-2.7	3	0	-4.70	欠失
NCIH2286_肺	-1.6	3	1	3.63	変異
HOP62_肺	-1.4	4	0	-1.21	欠失
LN340_中枢神経系	-1.0	3	0	-5.47	欠失
NCIH1339_肺	-0.8	3	2	2.42	不明
NCIN87_胃	0.1	3	2	4.67	タンパク質なし
U2OS_骨	0.4	3	1	-5.72	サイレンシング
SF172_中枢神経系	0.5	3	0	-2.35	欠失
CAL120_乳房	0.6	4	1	4.86	
RMGI_卵巣	0.9	3	0	-3.33	欠失
OV90_卵巣	0.9	3	1	3.95	変異
SNU601_胃	1.1	4	2	-3.79	サイレンシング
EW8_骨	1.5	5	1	3.11	
JHESOAD1_食道	1.7	5	0	-5.52	欠失
HCC1806_乳房	1.9	8	0	-4.61	欠失
NCIH2170_肺	2.0	3	0	-3.73	欠失
HCC1428_乳房	2.3	3	2	2.28	
A549_肺	2.5	4	0	-6.13	欠失
LXF289_肺	2.6	4	3	4.10	変異
AGS_胃	3.0	3	2	-5.56	サイレンシング
NCIH647_肺	3.0	4	0	-5.07	欠失
HLF_肝臓	3.9	3	2	3.40	

10

20

30

40

【0358】

実施例 9. 機能不全 p16 を有する CCNE1 増幅細胞は、CDK2 阻害に応答しない CCNE1 増幅細胞における CDK2 感受性の p16 の役割をさらに評価するために、CCNE1 増幅を伴う 3 つの胃細胞株における p16 タンパク質発現をウェスタンブロットによって評価した。AGS 及び NCIN87 細胞は、p16 のレベル欠如または劇的な減少を示した（図 12A）。対照的に、MKN1 細胞タンパク質抽出物では p16 タンパク質を検出した（図 12A）。

【0359】

次に、これらの細胞における CDK2 ノックダウンの影響を評価した。Mkn1、Ags

50

、及びNCI-N87細胞を、対照またはCDK2特異的siRNAで処理した。siRNAトランスフェクションの3日後、細胞の細胞周期分布をFACSによって評価した。Mkn1細胞(CCNE1増幅、p16タンパク質検出)におけるS期の細胞割合は、対照と比較した場合にCDK2 siRNA処理細胞において有意に減少した(図12B)。対照的に、S期の細胞割合は、対照と比較した場合にCDK2 siRNAでの処理後、Ags及びNCI-N87細胞(CCNE1増幅、機能不全p16タンパク質レベル)では有意に減少しなかった(図12B)。

【0360】

実施例10. siRNAによるp16ノックダウンは、CCNE1増幅細胞中におけるCDK2阻害によって誘導される細胞周期抑制を無効にする

CCNE1増幅細胞のCDK2感受性におけるp16の役割を確認するために、COV318細胞を対照またはp16特異的siRNAで処理した。トランスフェクションの72時間後、細胞をDMSO(対照)または100nMの化合物Aで処理した。DMSOまたはCDK2阻害剤での処理から16時間後、細胞を採取し、FACSによる細胞周期分析に供した。上に記載される結果と一致して、S期細胞の割合は、CDK2阻害剤(化合物A)で処理した対照siRNA処理細胞では有意に減少したが、DMSO対照を用いたものでは減少しなかった(図13)。対照的に、S期細胞の割合は、DMSO対照と比較した場合、p16ノックダウン細胞においてはCDK2阻害剤(化合物A)での処理後、有意に減少しなかった(図13)。

【0361】

実施例1~10で使用した材料及び方法

細胞培養及びトランスフェクション

ヒトサイクリンE1(CCNE1)増幅卵巣細胞株OVCAR3、COV318、Fu-OV1、子宮内膜細胞株KLE、胃細胞株MKN1、AGS、NCIN87、及びCCNE1非増幅卵巣細胞株COV504、OV56、Igrov1を、RPMI 1640培地中で培養した。完全増殖培地に、37℃の加湿インキュベーター及び空气中5%CO₂の雰囲気において、10%FBS、0.1mMの非必須アミノ酸、2mMのL-グルタミン、100単位/mLのペニシリンG及び100µg/mLのストレプトマイシンを補充した。Fu-OV1株を、Leibniz-Institute DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Culturesから購入し、MKN1を、Japanese Cancer Research Resources Bankから購入し、残りの細胞株をAmerican Type Culture Collectionから購入した。トランスフェクションのために、細胞を6ウェルに24時間播種し、Lipofectamine 2000試薬(Thermo Fisher、11668027)によって一過性トランスフェクトした。ON-TARGETplus Human CKD2 siRNA(GE Healthcare Dharmacon、J-003236-11-0002及びJ-003236-12-0002)ならびにON-TARGETplus Human CDKN2A/p16 siRNA(GE Healthcare Dharmacon、J-011007-08-0002)を使用して、内因性CDK2及びCDKN2A/p16をノックダウンした。ON-TARGETplus Non-targeting Pool(GE Healthcare Dharmacon、D-001810-10-20)を陰性対照として使用した。

【0362】

ウェスタンブロット分析

全細胞抽出物を、Halt Protease and Phosphatase Inhibitor Cocktail(Thermo Scientific、78440)を含むRIPA緩衝液(Thermo Scientific、89900)を使用して調製した。タンパク質濃度をBCA Protein Assay Kit(Thermo Scientific、23225)で定量し、40µgのタンパク質溶解物を、

10

20

30

40

50

プレキャストグラジエントゲル (Bio-Rad, Hercules、番号456-1094) を使用してSDS-PAGEのためにロードした。試料を、5倍Laemmli緩衝液 (300mMのTris-HCl (pH6.8)、10%SDS (w/v)、5%の2-メルカプトエタノール、25%グリセロール (v/v)、0.1%ブロモフェノールブルー (w/v)) 中で希釈し、5分間煮沸した。35μgのタンパク質を8~15%SDS-PAGEによって分離し、ポリフッ化ビニリデン (PVDF) 膜上に転写した。PVDF膜上の非特異的結合部位を、TBST (20mMのTris-HCl (pH7.6)、137mMのNaCl、1%Tween-20) 中の5%脱脂乳でブロックした。膜を、抗CDKN2A/p16 (Cell Signaling Technology、92803S)、抗Cas9 (Cell Signaling Technology、97982S)、抗HA (Cell Signaling Technology、3724S)、抗Rb (Cell Signaling Technology、9309S)、抗ホスホ-Rb (Ser780) (Cell Signaling Technology、8180S)、抗CDK2 (Cell Signaling Technology、2546S)、抗CCNE1 (Cell Signaling Technology、20808S) 及び抗GAPDH (Cell Signaling Technology、8884S) に対する抗体と4℃で一晩ハイブリダイズさせ、続いて西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) 複合化二次抗体と共に室温で1時間インキュベートした。次いで、Immobilonウェスタン化学発光HRP基質 (Millipore、WBKLS0500) を使用して膜を現像した。画像を、発光/蛍光イメージングシステムOdyssey CLx Imager (LI-COR) によって取り込んだ。

10

20

【0363】

細胞周期分析

細胞を6ウェル組織培養プレートに播種し、24時間後にパルボシクリブまたは化合物Aの濃度滴定で処理した。一晩処理した後、細胞を10μM EdUに3時間曝露してから、製造業者の指示に従ってClick-iT AlexaFluor (登録商標) 647アジドキット (Life Technology、C10424) によってEdU-DNAを検出した。バルクDNAをDAPIで染色した。化合物処理及びDMSO処理対照細胞をCytoFlex (Beckman Coulter) で取得し、FlowJoソフトウェアを使用して分析した。siRNAノックダウンを伴う細胞の細胞周期分析では、siRNAトランスフェクションから72時間後、細胞を10μM EdUに3時間曝露してから、Click-iT Alexa Fluor (登録商標) 647アジドキットで検出した。

30

【0364】

プラスミド

LentiCas9プラスミドpRCCH-CMV-Cas9-2A (Celllecta、SVC9-PS) をCas9発現に使用した。CDK2のAAGCAGAGATCTCTCTCGGA (配列番号8) を標的とするように設計したsgRNA-CDK2レンチウイルス構築物を、sgRNA発現ベクターpRSg-U6にクローニングし、これはCelllectaから購入した (93661)。CDK2-FKBP12F36V-HA発現のために、CDK2及びC末端のFKBP12F36V-2xHAタグをコードする1306塩基対DNA断片を合成し、EcoRI及びBamHI消化pCDH-EF1α-MCS-T2A-Puroレンチベクター (Systembio、CD527A-1) にクローニングした。

40

【0365】

1306bp DNA断片の配列:

【化 1 7】

CCTCGAATTCAGCTGCATGGAGAACTTCCAAAAGGTGGAAAAGA
 TCGGAGAGGGCACGTACGGAGTTGTGTACAAAGCCAGAAACAAGTTG
 ACGGGAGAGGTGGTGGCGCTTAAGAAAATCCGCCTGGACACTGAGAC
 TGAGGGTGTGCCCAGTACTGCCATCCGAGAGATCTCTCTGCTTAAGGA
 GCTTAACCATCCTAATATTGTCAAGCTGCTGGATGTCATTACACAGAA
 AATAAACTCTACCTGGTTTTTTGAATTTCTGCACCAAGATCTCAAGAAAT
 TCATGGATGCCTCTGCTCTCACTGGCATTCTCTTCCCCTCATCAAGA
 GCTATCTGTTCCAGCTGCTCCAGGGCCTAGCTTTCTGCCATTCTCATC
 GGGTCCTCCACCGAGACCTTAAACCTCAGAATCTGCTTATTAACACAG
 AGGGGGCCATCAAGCTAGCAGACTTTGGACTAGCCAGAGCTTTTGGA
 GTACCTGTTTCGTACTTACACCCATGAAGTGGTGACCCTGTGGTACCGA
 GCTCCTGAAATCCTCCTGGGCTGCAAATATTATTCCACAGCTGTGGAC
 ATCTGGAGCCTGGGCTGCATCTTTGCTGAGATGGTGACTCGCCGGGC
 CCTATTCCCTGGAGATTCTGAGATTGACCAGCTCTTTCGGATCTTTTCG
 GACTCTGGGGACCCCAGATGAGGTGGTGTGGCCAGGAGTTACTTCTA
 TGCCTGATTACAAGCCAAGTTTCCCCAAGTGGGCCCCGGCAAGATTTTA
 GTAAAGTTGTACCTCCCCTGGATGAAGATGGACGGAGCTTGTTATCGC
 AAATGCTGCACTACGACCCTAACAAGCGGATTTTCGGCCAAGGCAGCCC
 TGGCTCACCCCTTTCTTCCAGGATGTGACCAAGCCAGTACCCCATCTTC
 GACTCGGAGTGCAGGTGGAAACCATCTCCCCAGGAGACGGGGCGCACCTTCCC
 CAAGCGCGGCCAGACCTGCGTGGTGCCTACACCGGGATGCTTGAAGATGGAA
 AGAAAGTTGATTCTCCCGGGACAGAAACAAGCCCTTTAAGTTTATGCTAGGCAA
 GCAGGAGGTGATCCGAGGCTGGGAAGAAGGGGTTGCCAGATGAGTGTGGGT
 CAGAGAGCCAAACTGACTATATCTCCAGATTATGCCTATGGTGCCACTGGGCAC
 CCAGGCATCATCCCACCACATGCCACTCTCGTCTTCGATGTGGAGCTTCTAAAA
 CTGGAAGGATACCCTTACGACGTTCTGATTACGCTTACCCTTACGACGTTCTG
 ATTACGCTGGATCCTAATTCGAAAGC (配列番号 4)

10

20

30

40

【0 3 6 6】

G A A T T C (配列番号 5、E c o R I)、G G A T C C (配列番号 6、B a m H I) 及
 び T T C G A A (配列番号 7、B s t B I) 制限酵素部位に下線を引いた。C D K 2 を
 コードする配列は太字であり、F K B P 1 2 F 3 6 V - H A の配列はイタリック体である。
 C D K 2 配列内で下線を引いた 3 つの核酸は、C R I S P R ノックアウト効果を回避する
 ために P A M 部位を消失させた修飾を示した。これらの変更は、コードされるアミノ酸を
 変化させなかった。

【0 3 6 7】

レンチウイルス作製

50

レンチウイルスの作製を、Lentiviral Packaging Mix (Sigma、SHP001)、及び所与のレンチウイルス発現プラスミドの、Lipofectamine 2000を使用した共トランスフェクションによって293T細胞中で実施した。トランスフェクションの48時間後及び72時間後にウイルス上清を収集し、0.22 µm膜に通して濾過した。全ての細胞株を、スピノキュレーションによって2000回転/分 (rpm) で1時間、室温で8 µg/mLのポリブレン (Santa Cruz、sc-134220) を用いて形質導入した。

【0368】

CDK2-dTAG細胞

OVCAR3細胞を、Cas9構築物のレンチウイルス形質導入によってCas9を発現するように最初に操作した。細胞を選択して、100 µg/mLのハイグロマイシン (Life Technologies、10687010) 中で維持し、イムノプロットによってCas9を発現することを検証した。次いで、OVCAR3-Cas9細胞を、CDK2-FKBP12F36V-HA発現構築物のレンチウイルス形質導入及び2 µg/mLのピューロマイシン二塩酸塩 (Life Technologies、A1113803) による選択によってCDK2-FKBP12F36V-HA融合タンパク質を発現するように操作した。CDK2-FKBP12F36V-HAの発現を、抗CDK2及び抗HA抗体を使用したイムノプロットによって検証した。次に、細胞株を操作して内因性CDK2を不活性化させるために、OVCAR3 (Cas9、CDK2-FKBP12F36V-HA) 細胞をCDK2 sgRNAで形質導入し、50 µg/mLのZeocin (Life Technologies、R25001) によって選択した。増殖させたクローンにおける内因性CDK2の発現不活性化を、イムノブロットングによって試験した。非標的sgRNA (Celllecta) で形質導入したOVCAR3 (Cas9、CDK2-FKBP12F36V-HA) 細胞は、対照細胞株として機能した。

10

20

【0369】

dTAGによってCDK2-FKBP12F36V-HAタンパク質を分解するために、200,000細胞を24ウェルプレート中において3連で1 mLの培地中に播種し、ジメチルスルホキシド (DMSO) で、またはdTAGの濃度滴定で14時間処理した。細胞を収集し、ウェスタンブロットのために処理した。

【0370】

30

CDK2/CCNE1酵素アッセイ

インビトロCDK2/CCNE1酵素活性アッセイによって、均一時間分解エネルギー移動 (HTRF) を使用してペプチド基質のリン酸化が測定される。LANCÉ (登録商標) Ultraキナーゼアッセイは、ULight (商標) 標識EIF4E結合タンパク質1 (Thr37/46) ペプチド (PerkinElmer、TRF0128-M) を基質として、及びユーロピウム標識抗ホスホ-EIF4E結合タンパク質1 (Thr37/46) 抗体 (PerkinElmer、TRF0216-M) を使用した。ユーロピウムドナーの蛍光 (620 nm) に対する標識基質に転移した蛍光 (665 nm) の比は、リン酸化の程度を表す。処理したウェルの比を、DMSOのみ (100% 活性) 及び酵素なし (0% 活性) 対照を基準として正規化する。正規化データを、4つのパラメータの用量反応曲線を使用して分析し、各化合物のIC₅₀を決定する。

40

【0371】

CDK2 pRb (S780) HTRF細胞アッセイ

CDK2 pRb (S780) HTRF細胞アッセイによって、CCNE1増幅COV318細胞におけるセリン780上でリン酸化したRbの定量的検出が可能となる。本アッセイは、2つの抗体：ユーロピウムクリプテート標識抗ホスホ-Rb S780抗体 (ドナー) 及びd2標識抗Rb抗体 (アクセプター) を含んだ。簡潔に述べると、COV318細胞を、96ウェルプレートのウェルに1ウェルあたり25,000の密度で9段階の3倍段階希釈化合物と共に播種し、37°Cで5% CO₂を用いて一晚培養した。化合物の最終濃度は、3 µMから開始する。翌日、細胞を、0.7 µLのブロッキング緩衝液 (C

50

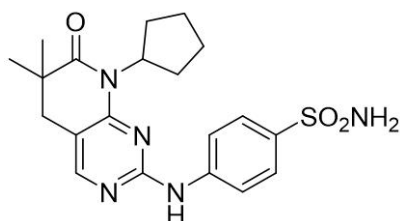
i s b i o) 及び 1.4 μ L のプロテアーゼ阻害剤カクテルセット I I I、E D T A フリー (C a l b i o c h e m、539134) を補充した、70 μ L の 1 倍 P h o s p h o - t o t a l p r o t e i n l y s i s b u f f e r # 2 (C i s b i o) 中で溶解した。16 μ L の細胞溶解物を 4 μ L のフルオロフォア複合化抗体と混合し、最終濃度を 0.188 nM のクリプテート標識抗ホスホ-R b S 7 8 0 抗体及び 0.14 nM の d 2 標識抗 R b 抗体にした。室温で 2 時間インキュベートした後、H T R F シグナルを、励起波長として 340 nm、ユーロピウムドナー蛍光用に 620 nm フィルター、及びアクセプター蛍光検出用に 665 nm フィルターを使用して、P H E R A s t a r マイクロプレートリーダー (B M G L a b t e c h) 上で測定した。H T R F シグナルを、H T R F 比 (665 nm 及び 620 nm で測定した蛍光の比) $\times 10000$ として算出した。

10

【0372】

実施例 A 1. 4 - ((8 - シクロペンチル - 6 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d [ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド

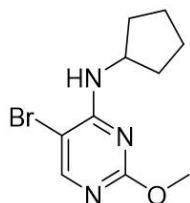
【化 18】



20

ステップ 1. 5 - ブロモ - N - シクロペンチル - 2 - メトキシピリミジン - 4 - アミン

【化 19】



30

T H F (8 0 m L) 中の 5 - ブロモ - 2 , 4 - ジクロロピリミジン (3 . 0 8 m L、24 . 0 5 m m o l) の溶液に、シクロペンタンアミン (2 . 6 2 m L、26 . 5 m m o l) を添加して、反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を濃縮し、M e O H (2 1 % w / w、3 m L) 中のナトリウムメトキシド中に溶解させ、次いで 2 時間、加熱還流した。混合物を水及び酢酸エチルで希釈し、層を分離した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残留物を B i o t a g e I s o l e r a (商 標) (ヘキサン中、0 ~ 5 0 % 酢酸エチル) によって精製し、所望の生成物を白色固体として得た (4 . 7 g、7 2 %) 。 C 1 0 H 1 5 B r N 3 O (M + H) ⁺ についての L C M S 計算値 : m / z = 272 . 0 / 274 . 0 ; 実測値 : 272 . 0 / 274 . 0 .

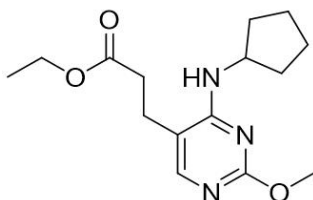
40

【0373】

ステップ 2. 3 - (4 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) プロパン酸エチル

50

【化 20】



5-ブロモ-N-シクロペンチル-2-メトキシピリミジン-4-アミン (500 mg、1.837 mmol)、トリエチルアミン (512 μ L、3.67 mmol)、アクリル酸エチル (300 μ L、2.76 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (212 mg、0.184 mmol) の混合物に DMF (6 mL) を添加し、反応フラスコを真空にして窒素を戻して充填し、次いで 120 °C で一晩攪拌した。次いで、混合物を酢酸エチル／水中に注ぎ、層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。粗生成物を、Biotage Isolera (商標) (ヘキサン中、0～100% 酢酸エチル) によって精製した。中間体を EtOH (6 mL) 中に溶解させ、パラジウム炭素 (10%、391 mg、0.367 mmol) を添加した。反応フラスコを真空にし、次いでバルーンから水素ガスを戻して充填した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈して Celite のプラグに通して濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (340 mg、63%)。C₁₅H₂₄N₃O₃ (M+H)⁺ についての LCMS 計算値：m/z = 294.2；実測値：294.2。

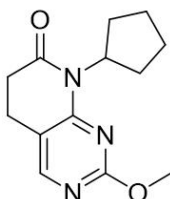
10

20

【0374】

ステップ 3. 8-シクロペンチル-2-メトキシ-5, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (6H)-オン

【化 21】



THF (28 mL)／水 (28 mL) 中の 3-(4-(シクロペンチルアミノ)-2-メトキシピリミジン-5-イル) プロパン酸エチル (5.0 g、17.04 mmol) の溶液に、水酸化リチウム水和物 (1.073 g、25.6 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌して、次いで HCl (12 N、2.13 mL、25.6 mmol) でクエンチして濃縮した。粗生成物を DMF (4 mL) 及び HATU (7.13 g、18.75 mmol) 中に溶解させ、ヒューニツヒ塩基 (5.95 mL、34.1 mmol) を添加した。次いで、反応物を室温で 2 時間攪拌し、水でクエンチして酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。粗生成物を Biotage Isolera (商標) (ヘキサン中、20～100% 酢酸エチル) によって精製し、所望の生成物を得た (2.01 g、48%)。C₁₃H₁₈N₃O₂ (M+H)⁺ についての LCMS 計算値：m/z = 248.2；実測値：248.2。

30

40

【0375】

ステップ 4. 8-シクロペンチル-2-メトキシ-6, 6-ジメチル-5, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (6H)-オン

50

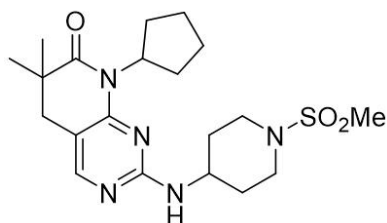
508 μ L) を添加し、反応フラスコを真空にして窒素を戻して充填し、次いで100℃で2時間攪拌した。次いで、混合物をMeOHで希釈し、prep-LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出) で精製した。C₂₀H₂₆N₅O₃S (M+H)⁺ についてのLCMS計算値: m/z = 416.2; 実測値: 416.2.

【0378】

実施例A2. 8-シクロペンチル-6, 6-ジメチル-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d[ピリミジン-7(6H)-オン

【化24】

10



この化合物を、4-アミノベンゼンスルホンアミドの代わりに1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンを、及びXantPhos Pd G2の代わりにRuPhos Pd G2を使用して、実施例A1のステップ6と同様の様式で調製した。C₂₀H₃₂N₅O₃S (M+H)⁺ についてのLCMS計算値: m/z = 422.2; 実測値: 422.2. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.01 (s, 1H), 5.44 – 5.22 (m, 1H), 3.85 (bs, 1H), 3.59 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.85 (t, J = 12.2, 2.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.98 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.93 – 1.87 (m, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.09 (s, 6H).

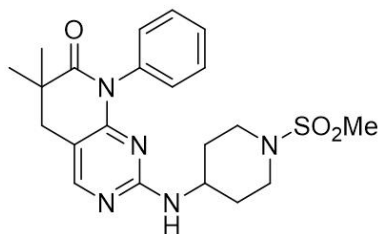
20

【0379】

実施例A3. 6, 6-ジメチル-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-8-フェニル-5, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d[ピリミジン-7(6H)-オン

30

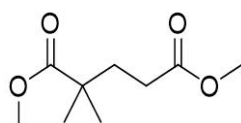
【化25】



ステップ1. 2, 2-ジメチルペンタン二酸ジメチル

40

【化26】



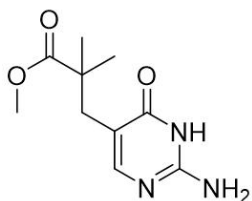
メタノール(100 mL)中の3, 3-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 6(3H)-ジオン(10 g、70.3 mmol)の溶液に、濃硫酸を10滴添加し、反応混合物を60℃まで一晩加熱した。次いで、混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈して飽和重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。

50

【0380】

ステップ2. 3-(2-アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸メチル

【化27】



10

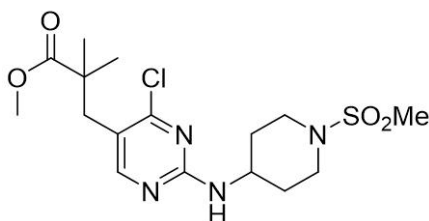
-78℃のTHF(12mL)中のジイソプロピルアミン(5.32mL、37.4mmol)の溶液に、n-BuLi(ヘキサン中2.5M、14.94mL、37.4mmol)を滴下し、反応混合物を-78℃で1時間攪拌した。次いで、THF(20mL)中の2,2-ジメチルペンタン二酸ジメチル(5.86g、31.1mmol)の溶液を滴下し、反応混合物を-78℃でさらに1.5時間攪拌した。次いで、ギ酸メチル(2.88mL、46.7mmol)を添加し、反応混合物を-78℃で1時間攪拌して、次いで飽和塩化アンモニウムでクエンチした。室温まで加温した後、混合物を酢酸エチル/水で希釈し、層を分離した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残留物をMeOH(10mL)中に溶解させ、炭酸グアニジン(5.61g、31.1mmol)を添加した。反応混合物を60℃まで一晩加熱し、次いで濃縮して、Biotage Isolera(商標)(ジクロロメタン中、2~12%メタノール)によって精製し、所望の生成物を白色固体として得た(2.45g、35%)。C₁₀H₁₆N₃O₃(M+H)⁺についてのLCMS計算値：m/z = 226.2；実測値：226.2。

20

【0381】

ステップ3. 3-(4-クロロ-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸メチル

【化28】



30

3-(2-アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸メチル(2.45g、10.88mmol)をPOCl₃(10mL)中に溶解させて、100℃まで一晩加熱し、次いで飽和重炭酸ナトリウムにゆっくりと添加した。混合物をDCMで抽出して有機層を飽和重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。この中間体にDMF(36.3mL)、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-オン(2.506g、14.14mmol)、TFA(5.03mL、65.3mmol)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(5.76g、27.2mmol)を添加し、反応混合物を室温で5時間攪拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウムでクエンチしてDCMで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残留物をBiotage Isolera(商標)(DCM中、2~12%メタノール)によって精製し、所望の生成物を黄色固体としてとして得た(2.2g、50%)。C₁₆H₂₆ClN₄O₄S(M+H)⁺についてのLCMS計算値：m/z = 404.2/406.2；実測値：404.2/406.2。

40

【0382】

50

ステップ 4. 6, 6-ジメチル-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-8-フェニル-5, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(6H)-オン

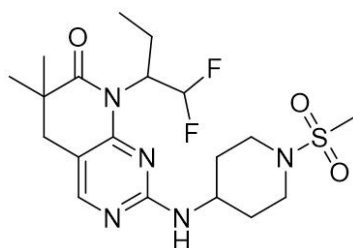
3-(4-クロロ-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-2, 2-ジメチルプロパン酸メチル(21mg、0.052mmol)、アニリン(9.47μL、0.104mmol)、Ruphos Pd G2(4.03mg、5.19μmol)及び炭酸セシウム(50.7mg、0.156mmol)の混合物に、1, 4-ジオキサン(519μL)を添加し、反応フラスコを真空にして窒素を戻して充填し、次いで100℃で一晩攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、prep-LCMS(XBridge C18カラム、0.1%TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60mL／分の流速で溶出)で精製した。C₂₁H₂₈N₅O₃S (M+H)⁺についてのLCMS計算値：m/z = 430.2；実測値：430.2.

10

【0383】

実施例 A 4. 8-(1, 1-ジフルオロブタン-2-イル)-6, 6-ジメチル-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(6H)-オン

【化29】



20

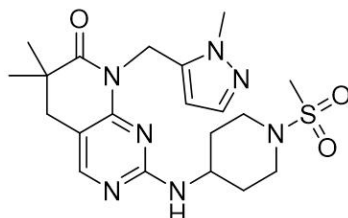
この化合物を、1, 1-ジフルオロブタン-2-アミンをカップリングパートナーとして使用し、実施例 A 3のステップ 4と同様の様式で調製した。生成物をラセミ混合物として単離した。C₁₉H₃₀F₂N₅O₃S (M+H)⁺についてのLCMS計算値：m/z = 446.2；実測値：446.2.

30

【0384】

実施例 A 5. 6, 6-ジメチル-8-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(6H)-オン

【化30】



40

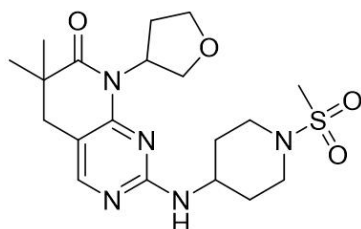
この化合物を、(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタンアミンをカップリングパートナーとして使用し、実施例 A 3のステップ 4と同様の様式で調製した。C₂₀H₃₀N₇O₃S (M+H)⁺についてのLCMS計算値：m/z = 448.2；実測値：448.2.

【0385】

実施例 A 6. 6, 6-ジメチル-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-8-(テトラヒドロフラン-3-イル)-5, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(6H)-オン

50

【化 3 1】



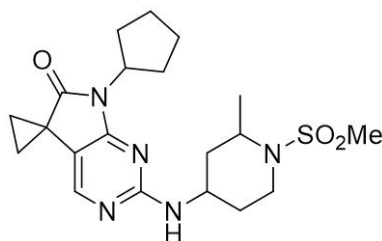
この化合物を、テトラヒドロフラン-3-アミンをカップリングパートナーとして使用し、実施例 A 3 のステップ 4 と同様の様式で調製した。生成物をラセミ形態で得た。C₁₉H₃₀N₅O₄S (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 424.2; 実測値: 424.2.

10

【0386】

実施例 B 1. 7'-シクロペンチル-2'-((2-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d[ピリミジン[-6', (7'H)-オン]

【化 3 2】



20

ステップ 1. 5-ブロモ-2-クロロ-N-シクロペンチルピリミジン-4-アミン
【化 3 3】



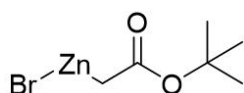
30

THF (219 mL) 中の 5-ブロモ-2, 4-ジクロロピリミジン (20 g、88 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (22.99 mL、132 mmol) の溶液に、シクロペンタンアミン (9.56 mL、97 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水でクエンチして酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残留物を Biotage Isolera (商標) (ヘキサン中、0~40% 酢酸エチル) によって精製し、所望の生成物を黄色固体として得た (21.1 g、87%)。C₉H₁₂BrClN₃ (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 276.0/278.0; 実測値: 276.0/278.0.

40

【0387】

ステップ 2. (2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル) 臭化亜鉛 (II)
【化 3 4】



亜鉛末を 2% HCl 中で 1 時間洗浄し、次いでデカントすることによって亜鉛を活性化した。固体に水を添加し、上清を 3 回デカントした。次いで、固体を濾過によって収集し、水、エタノール、アセトン及びエーテルで洗浄して、次いでオーブン中で 15 分間乾燥さ

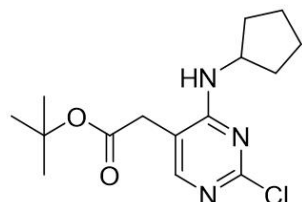
50

せた。このように調製した亜鉛（4.87 g、74.4 mmol）の一部に、THF（65 mL）及びTMS-Cl（0.865 mL、6.77 mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで2-ブロモ酢酸tert-ブチル（10.00 mL、67.7 mmol）を滴下した。添加は約15分かけて完了した。次いで、混合物を50℃まで1時間加熱し、その時点で亜鉛金属のほとんどが溶解していた。混合物を室温まで冷却し、後続のステップにおいて約0.9 Mの溶液として使用した。

【0388】

ステップ3：2-（2-クロロ-4-（シクロペンチルアミノ）ピリミジン-5-イル）酢酸tert-ブチル

【化35】

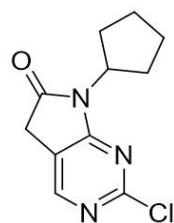


5-ブロモ-2-クロロ-N-シクロペンチルピリミジン-4-アミン（10 g、36.2 mmol）、Pd₂(dba)₃（0.993 g、1.085 mmol）及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1'-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン（QPhos、0.771 g、1.085 mmol）の混合物に、新たに調製した、THF中の0.9 M溶液として（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）臭化亜鉛（II）（48.2 mL、43.4 mmol）、及びジオキサン（72 mL）を添加した。混合物を真空にして窒素を戻して充填し、次いで室温で1時間攪拌した。反応物を1 N HClでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄して濃縮した。粗生成物をBiotage Isolera（商標）（ヘキサン中、0～50%酢酸エチル）によって精製し、所望の生成物をピンク色の固体として得た（7.6 g、67%）。C₁₅H₂₃ClN₃O₂（M+H）⁺についてのLCMS計算値：m/z = 312.2；実測値：312.2。

【0389】

ステップ4．2-クロロ-7-シクロペンチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン

【化36】



THF（25.8 mL）中の2-（2-クロロ-4-（シクロペンチルアミノ）ピリミジン-5-イル）酢酸tert-ブチル（2.41 g、7.73 mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中60%、0.618 g、15.46 mmol）を添加し、反応混合物を60℃まで1時間加熱して、次いで室温まで冷却して1 N HClでクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出して有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。粗生成物をBiotage Isolera（商標）（ヘキサン中、0～100%酢酸エチル）によって精製し、所望の生成物を緑色固体として得た（1.46 g、79%）。C₁₁H₁₃ClN₃O（M+H）⁺についてのLCMS計算値：m/z = 238.2；実測値：238.2。

【0390】

ステップ5．2'-クロロ-7'-シクロペンチルスピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン]

10

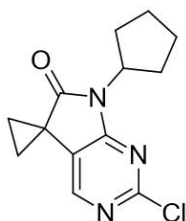
20

30

40

50

クロロ [2, 3-d] ピリミジン] -6' (7' H) -オン
【化37】



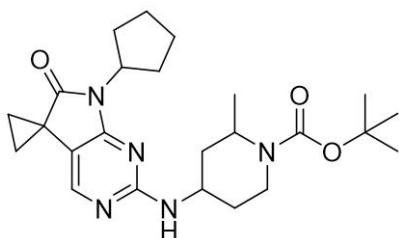
THF (20 mL) / HMPA (2 mL、11.50 mmol) 中の水素化ナトリウム (10
 鉱油中60%、0.981 g、24.54 mmol) の懸濁液に、THF (2.5 mL)
 中の2-クロロ-7-シクロペンチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d]
 ピリミジン-6-オン (1.458 g、6.13 mmol) の溶液を滴下し、反応混合物
 を室温で10分間攪拌した。1,2-ジブromoエタン (1.057 mL、12.27 mmol)
 を添加して、反応混合物を50℃まで1時間加熱し、次いで1N HClでクエン
 チして酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾
 燥させて濃縮した。粗生成物をBiotage Isolera (商標) (ヘキサン中、
 15~100%酢酸エチル) によって精製し、所望の生成物をオフグリーンの固体として
 得た (1.1 g、68%)。

C₁₃H₁₅ClN₃O (M+H)⁺ についてのLCMS計算値: m/z = 264.2; 実測値: 264.2.

【0391】

ステップ6. 4-((7'-シクロペンチル-6'-オキソ-6',7'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1,5'-ピロロ [2,3-d] ピリミジン] -2'-イル) アミノ) -2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化38】



30

2'-クロロ-7'-シクロペンチルスピロ [シクロプロパン-1,5'-ピロロ [2,3-d] ピリミジン] -6' (7' H) -オン (0.04 g、0.152 mmol)、4-ア
 ミノ-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.098 g、0.455 mmol)、RuPhos Pd G2 (0.012 g、0.015 mmol)、及
 び炭酸セシウム (0.148 g、0.455 mmol) のバイアルを真空にし、窒素を戻
 して充填した。1,4-ジオキサン (1.996 mL) を添加し、次いで溶液を100℃
 で48時間攪拌した。混合物を冷却して減圧下で濃縮し、Teledyne ISCO
 Combiflash (登録商標) Rf+ (ヘキサン中、0~100%酢酸エチル) によ
 って精製し、所望の生成物を赤色油として得た。C₂₄H₃₆N₅O₃ (M+H)⁺ につ
 いてのLCMS計算値: m/z = 442.3; 実測値: 442.3.

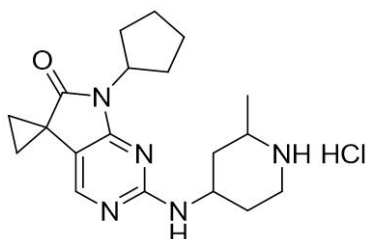
40

【0392】

ステップ7. 7'-シクロペンチル-2'-((2-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) スピロ [シクロプロパン-1,5'-ピロロ [2,3-d] ピリミジン] -6' (7' H) -オン塩酸塩

50

【化 3 9】



無水メタノール（0.159 mL）中の4-（（7'-シクロペンチル-6'-オキソ-6', 7'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン] -2'-イル）アミノ）-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.0163 g、0.037 mmol）及びジオキサン中の4M HCl（0.157 mL、0.628 mmol）の溶液を、室温（r. t.）で1時間攪拌した。次いで、溶液を減圧下で濃縮した。トルエンを添加して溶液を減圧下で濃縮し、所望の生成物を橙色油として得た。C₁₉H₂₈N₅O（M+H）⁺についてのLCMS計算値：m/z = 342.2；実測値：342.2。

【0393】

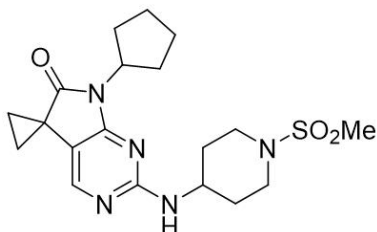
ステップ8. 7'-シクロペンチル-2'-（（2-メチル-1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）スピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン] -6'（7'H）-オン

塩化メタンスルホニル（6.06 μL、0.078 mmol）を、無水CH₂Cl₂（1.866 mL）中の7'-シクロペンチル-2'-（（2-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）スピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン] -6'（7'H）-オン（0.022 g、0.065 mmol）及びEt₃N（10.84 μL、0.078 mmol）の溶液に0℃で滴下した。溶液を一晩、室温まで徐々に加温した。次いで、溶液をMeOH及びCH₃CNで希釈し、prep-LCMS（XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出）によって精製し、所望の生成物を白色固体として得た。C₂₀H₃₀N₅O₃S（M+H）⁺についてのLCMS計算値：m/z = 420.2；実測値：420.5。

【0394】

実施例B2. 7'-シクロペンチル-2'-（（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）スピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピロロ [2, 3-d] [ピリミジン] -6'（7'H）-オン

【化 4 0】

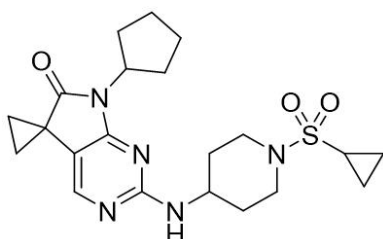


この化合物を、1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-アミンをアミンカップリングパートナーとして使用し、実施例B1のステップ5と同様の様式で調製した。C₁₉H₂₈N₅O₃S（M+H）⁺についてのLCMS計算値：m/z = 406.2；実測値：406.2。

【0395】

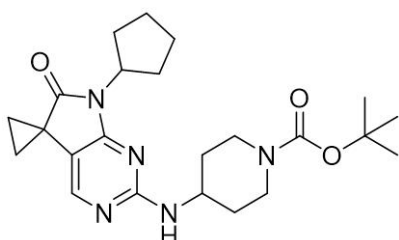
実施例B3. 7'-シクロペンチル-2'-（（1-（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）スピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピロロ [2, 3-d] [ピリミジン] -6'（7'H）-オン

【化 4 1】



ステップ 1. 4-((7'-シクロペンチル-6'-オキソ-6',7'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1,5'-ピロロ [2,3-d] ピリミジン] -2'-イル) アミノ) ピ 10
ペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 4 2】

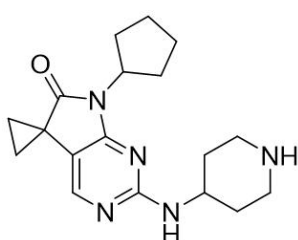


この化合物を、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルをアミンカップ 20
リングパートナーとして使用し、実施例 B 1 のステップ 5 と同様の方法で調製した。C₂
H₃ N₅ O₃ (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 428.3; 実
測値: 428.3.

【0396】

ステップ 2. 7'-シクロペンチル-2'-(ピペリジン-4-イルアミノ)スピロ [シク 20
ロプロパン-1,5'-ピロロ [2,3-d] ピリミジン] -6'-(7'H)-オン

【化 4 3】



1:1 の TFA (0.05 mL) / CH₂Cl₂ (0.050 mL) 中の 4-((7'-シ 30
クロペンチル-6'-オキソ-6',7'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1,5'-
ピロロ [2,3-d] ピリミジン] -2'-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボン酸
tert-ブチル (0.0599 g, 0.140 mmol) の溶液を、室温で 1 時間攪拌
した。次いで、反応物を飽和 NaHCO₃ でクエンチし、CH₂Cl₂ (2 倍) 中に抽出 40
した。有機層をブラインで洗浄し、溶液を減圧下で濃縮して所望の生成物を褐色固体とし
て得て、これをさらに精製することなく使用した。C₁₈H₂₆N₅O (M+H)⁺ に
ついての LCMS 計算値: m/z = 328.2; 実測値: 328.4.

【0397】

ステップ 3. 7'-シクロペンチル-2'-(1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリ 50
ジン-4-イル) アミノ) スピロ [シクロプロパン-1,5'-ピロロ [2,3-d] ピ
リミジン] -6'-(7'H)-オン

無水 THF (0.702 mL) 中の 7'-シクロペンチル-2'-(ピペリジン-4-イル 50
アミノ) スピロ [シクロプロパン-1,5'-ピロロ [2,3-d] ピリミジン] -6'-(
7'H)-オン (0.0115 g, 0.035 mmol)、シクロプロパンスルホニルクロ
リド (7.16 μL, 0.070 mmol)、及びヒューニツヒ塩基 (0.015 mL

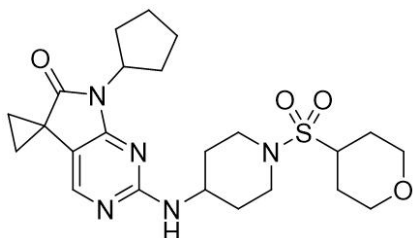
、0.088 mmol) の溶液を、室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をCH₃CNで希釈し、prep-LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出) によって精製し、所望の生成物を白色固体として得た。C₂₁H₃₀N₅O₃S (M+H)⁺についてのLCMS計算値: m/z = 432.2; 実測値: 432.2.

【0398】

実施例B4. 7'-シクロペンチル-2'-((1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d[ピリミジン[-6'-(7'H)-オン

【化44】

10



この化合物を、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホニルクロリドをスルホニルクロリドとして使用し、実施例B3のステップ3と同様の様式で調製した。C₂₃H₃₄N₅O₄S (M+H)⁺についてのLCMS計算値: m/z = 476.2; 実測値: 476.2.

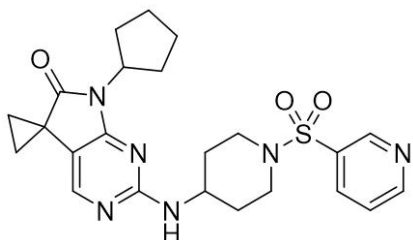
20

【0399】

実施例B5. 7'-シクロペンチル-2'-((1-(ピリジン-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d[ピリミジン[-6'-(7'H)-オン

【化45】

30



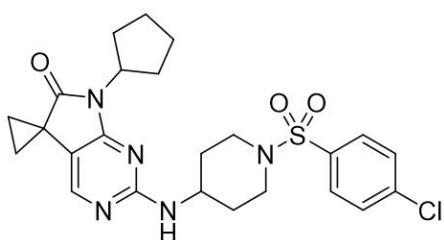
この化合物を、ピリジン-3-スルホニルクロリド塩酸塩をスルホニルクロリドとして使用し、実施例B3のステップ3と同様の様式で調製した。C₂₃H₂₉N₆O₃S (M+H)⁺についてのLCMS計算値: m/z = 469.2; 実測値: 469.2.

【0400】

実施例B6. 2'-((1-((4-クロロフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-7'-シクロペンチルスピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d[ピリミジン[-6'-(7'H)-オン

40

【化46】

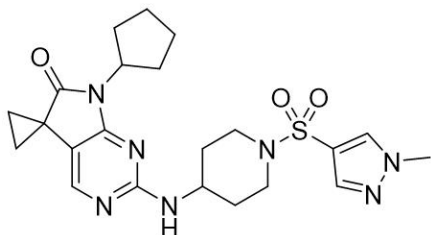


この化合物を、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドをスルホニルクロリドとして使用し、実施例B3のステップ3と同様の様式で調製した。C₂₄H₂₉ClN₅O₃S (

50

M + H)⁺についてのLCMS計算値： $m/z = 502.2$ ；実測値： 502.2 。
【0401】

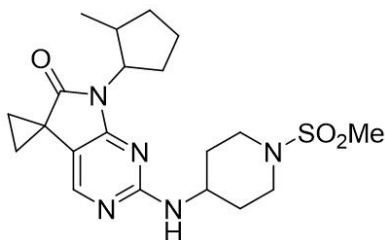
実施例B7. 7'-シクロペンチル-2'-((1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d[ピリミジン]-6'-(7'H)-オン]
【化47】



10

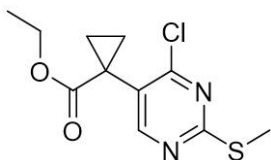
この化合物を、1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホニルクロリドをスルホニルクロリドとして使用し、実施例B3のステップ3と同様の様式で調製した。 $C_{22}H_{30}N_7O_3S$ (M + H)⁺についてのLCMS計算値： $m/z = 472.2$ ；実測値： 472.4 。

【0402】
実施例B8. 7'-((2-メチルシクロペンチル)-2'-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d[ピリミジン]-6'-(7'H)-オン]
【化48】



20

ステップ1. 1-(4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル
【化49】



30

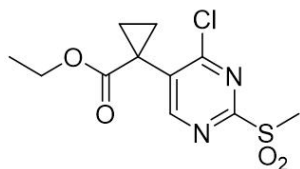
0℃のDMF(60mL)中の水素化ナトリウム(2.006g、50.2mmol)の懸濁液に、DMF(40mL)中の1,2-ジブromoエタン(2.59mL、30.1mmol)及び2-(4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-イル)酢酸エチル(4.95g、20.06mmol)の溶液を滴下した。反応混合物を最高で室温まで加温して30分間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウムでクエンチして酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。粗生成物をBiotage Isolera(商標)(ヘキサン中、0~50%酢酸エチル)によって精製し、所望の生成物を黄色油として得た(3.2g、59%)。 $C_{11}H_{14}ClN_2O_2S$ (M + H)⁺についてのLCMS計算値： $m/z = 273.1$ ；実測値： 273.1 。

40

【0403】
ステップ2. 1-(4-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル

50

【化 5 0】



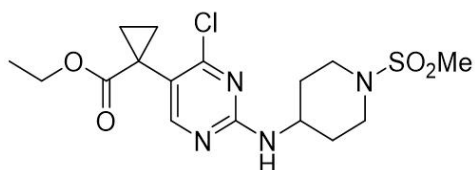
DCM (60 mL) 中の 1-(4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル (3.1 g、11.37 mmol) の溶液に、m-CPBA (5.88 g、34.1 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウムでクエンチして DCM で抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。粗生成物を Biotage Isolera (商標) (ヘキサン中、0~100% 酢酸エチル) によって精製し、所望の生成物を白色固体として得た。C₁₁H₁₄ClN₂O₄S (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 305.1; 実測値: 305.1.

10

【0404】

ステップ 3. 1-(4-クロロ-2-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル

【化 5 1】



20

0℃のテトラヒドロフラン (56.8 mL) 中の 1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン (2.226 g、12.49 mmol) の懸濁液に、イソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体 (10.48 mL、13.62 mmol) を添加し、反応混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。次いで、THF 中の 1-(4-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル (3.46 g、11.35 mmol) の溶液を滴下し、反応混合物を室温まで加温して 10 分間攪拌し、次いで 55℃まで 1 時間加熱した。反応物を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。粗生成物を Biotage Isolera (商標) (ヘキサン中、15~100% 酢酸エチル) によって精製し、所望の生成物を白色固体として得た。C₁₆H₂₄ClN₄O₄S (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 403.2; 実測値: 403.2

30

【0405】

ステップ 4. 7'-(2-メチルシクロペンチル)-2'-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-(7'H)-オン

40

1-(4-クロロ-2-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル (20 mg、0.050 mmol)、2-メチルシクロペンチルアミン (10 mg、0.99 mmol)、RuPhos Pd G2 (3.86 mg、4.96 μmol) 及び炭酸セシウム (48.5 mg、0.149 mmol) の混合物に、1,4-ジオキサン (496 μL) を添加し、反応フラスコを真空にして窒素を戻して充填し、次いで 140℃で 1.5 時間攪拌した。混合物を MeOH で希釈し、prep-LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) で精製し、所望の生成物を 4 つのジアステレオマーの混合物として得た。C₂₀H₃₀N₅

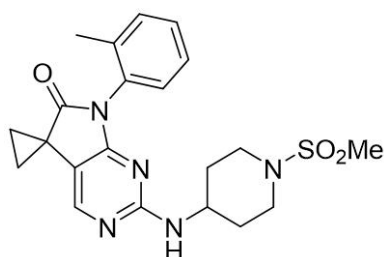
50

O₃S (M+H)⁺についてのLCMS計算値: m/z = 420.2; 実測値: 420.2.

【0406】

実施例B9. 2'-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-7'-(o-トリル)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d[ピリミジン[-6'-(7'H)-オン

【化52】



10

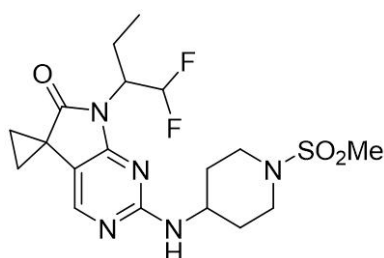
1-(4-クロロ-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル(実施例B6、ステップ2、20mg、0.050mmol)、XantPhos Pd G2(4.41mg、4.96μmol)、o-トリルイジン(10.53μL、0.099mmol)及び炭酸セシウム(81mg、0.248mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(165μL)を添加し、反応フラスコを真空にして窒素を戻して充填し、次いで120℃で一晩攪拌した。混合物をMeOHで希釈し、prep-LCMS(XBridge C18カラム、0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60mL/分の流速で溶出)で精製した。C₂₁H₂₆N₅O₃S (M+H)⁺についてのLCMS計算値: m/z = 428.2; 実測値: 428.2.

20

【0407】

実施例B10. 7'-((1,1-ジフルオロブタン-2-イル)-2'-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d[ピリミジン[-6'-(7'H)-オン

【化53】



30

この化合物を、1,1-ジフルオロブタン-2-アミン塩酸塩をアミンカップリングパートナーとして使用し、実施例B8と同様の方法で調製した。生成物をラセミ形態で単離した。C₁₈H₂₆F₂N₅O₃S (M+H)⁺についてのLCMS計算値: m/z = 430.2; 実測値: 430.2.

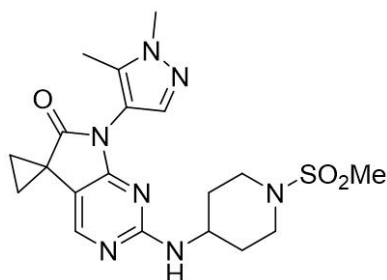
40

【0408】

実施例B11. 7'-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d[ピリミジン[-6'-(7'H)-オン

50

【化 5 4】

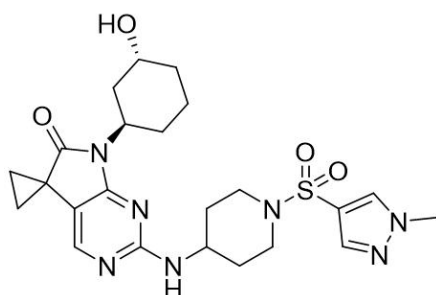


この化合物を、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-アミンをカップリングパートナーとして使用し、実施例B9と同様の方法で調製した。C₁₉H₂₆N₇O₃S (M+H)⁺についてのLCMS計算値: m/z = 432.2; 実測値: 432.2.

【0409】

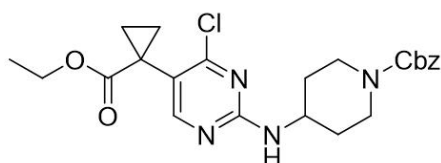
実施例B12. 7'-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)-2'-((1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1,5'-ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-6'-(7'H)-オン

【化 5 5】



ステップ1. 4-((4-クロロ-5-(1-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【化 5 6】



THF (28.4 mL) 中の1-(4-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル (2.6 g、8.53 mmol) 及び4-ホルムアミドピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (2.350 g、8.96 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (0.512 g、12.80 mmol、鉱油中60%) を添加し、反応混合物を100℃で1時間攪拌し、次いで室温まで冷却して飽和塩化アンモニウムでクエンチした。混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。粗生成物をBiota (商標) (ヘキサン中、0~100%酢酸エチル) によって精製し、所望の生成物をオフホワイトの泡沫として得た (2.65 g、67%)。C₂₃H₂₈ClN₄O₄ (M+H)⁺についてのLCMS計算値: m/z = 459.2; 実測値: 459.2.

【0410】

ステップ2. 7'-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)-2'-((ピペリジン-4-イルアミノ)スピロ[シクロプロパン-1,5'-ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-6'-(7'H)-オン

10

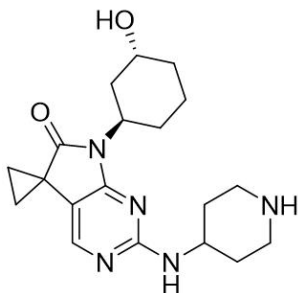
20

30

40

50

【化 5 7】



10

マイクロ波バイアル中におけるトリフルオロエタノール（5.45 mL）中の4-（（4-クロロ-5-（1-（エトキシカルボニル）シクロプロピル）ピリミジン-2-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（750 mg、1.634 mmol）の溶液に、（1R, 3R）-3-アミノシクロヘキサン-1-オール（226 mg、1.961 mmol）及びTFA（151 μ l、1.961 mmol）を添加し、反応フラスコを密閉して、次いでマイクロ波中において2時間、150℃まで加熱した。混合物を室温まで冷却して飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、次いでDCMで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。粗生成物をTHF（5 mL）中に溶解させ、水素化ナトリウム（131 mg、3.27 mmol、鉱油中60%）を添加した。反応混合物を70℃まで1時間加熱し、次いで飽和塩化アンモニウムでクエンチして酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。粗生成物をMeOH（5 mL）中に溶解させ、パラジウム炭素（174 mg、0.163 mmol）を添加した。反応フラスコを真空にしてバルーンから水素ガスを戻して充填し、次いで室温で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、Celiteのプラグに通して濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した（580 mg、99%）。 $C_{19}H_{28}N_5O_2$ （M+H）⁺についてのLCMS計算値： $m/z = 358.2$ ；実測値： 358.2 。

20

【0411】

ステップ3. 7'-（（1R, 3R）-3-ヒドロキシシクロヘキシル）-2'-（（1-（（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）スルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'（7'-H）-オン

30

DCM（5.54 mL）中の7'-（（1R, 3R）-3-ヒドロキシシクロヘキシル）-2'-（（1-（（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）スルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'（7'-H）-オン（396 mg、1.108 mmol）の溶液に、ヒューニツヒ塩基（232 μ l、1.329 mmol）及び1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホニルクロリド（200 mg、1.108 mmol）を添加し、反応混合物を室温で15分間攪拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウムでクエンチしてDCMで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。混合物をMeOHで希釈し、prep-LCMS（XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出）で精製し、所望の生成物を得た。 $C_{23}H_{32}N_7O_4S$ （M+H）⁺についてのLCMS計算値： $m/z = 502.2$ ；実測値： 502.2 。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆） δ 8.33（s, 1H），7.78（s, 1H），7.72（s, 1H），7.07（d, J = 7.3 Hz, 1H），4.62（d, J = 13.3 Hz, 1H），4.52（d, J = 2.7 Hz, 1H），4.07（s, 1H），3.92（s, 3H），3.66（s, 1H），3.47（d, J = 11.6 Hz, 2H），2.47 - 2.29（m, 2H），2.19（q, J = 13.7, 12.6 Hz, 1H），1.94（d, J = 11.8 Hz, 2H），1.78 - 1.67（m, 1H），1.67 - 1.48（m, 6H）

40

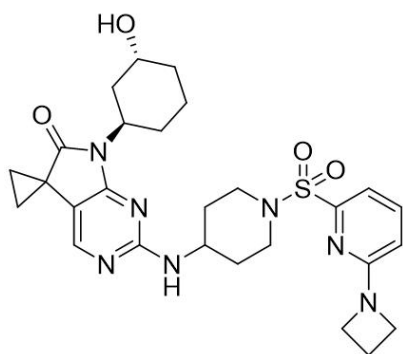
50

, 1.42 (t, J = 3.7 Hz, 2H).

【0412】

実施例 B 13. 2' - ((1 - ((6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 7' - ((1R, 3R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル) スピロ [シクロプロパン - 1, 5' - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' (7' H) - オン

【化 58】

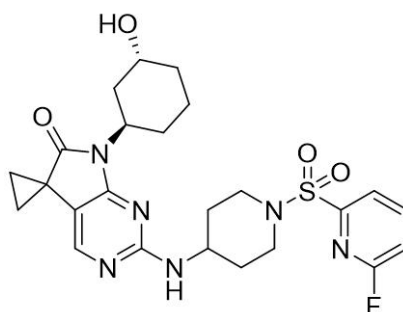


10

ステップ 1. 2' - ((1 - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 7' - ((1R, 3R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル) スピロ [シクロプロパン - 1, 5' - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' (7' H) - オン

20

【化 59】



30

THF (0.210 mL) 中の 7' - ((1R, 3R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2' - (ピペリジン - 4 - イルアミノ) スピロ [シクロプロパン - 1, 5' - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' (7' H) - オン (実施例 12、ステップ 2、15 mg、0.042 mmol) の溶液に、6 - フルオロピリジン - 2 - スルホニルクロリド (41.1 μL、0.042 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (21.99 μL、0.126 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで水でクエンチして DCM で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。C₂₄H₃₀FN₆O₄S (M + H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 517.2; 実測値: 517.2.

40

【0413】

ステップ 2. 2' - ((1 - ((6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 7' - ((1R, 3R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル) スピロ [シクロプロパン - 1, 5' - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' (7' H) - オン

1, 4 - ジオキサン (0.290 mL) 中の 2' - ((1 - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 7' - ((1R, 3R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル) スピロ [シクロプロパン - 1, 5' - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' (7' H) - オン (15 mg、0.029 mmol) の溶液に、アゼ

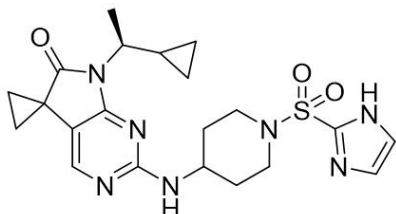
50

チジン (4.97 mg、0.087 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (15.21 μ l、0.087 mmol) を添加し、反応混合物を 90℃まで一晩加熱して、次いで MeOH で希釈し、prep-LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出) で精製し、所望の生成物を得た。C₂₇H₃₆N₇O₄S (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 554.2; 実測値: 554.2.

【0414】

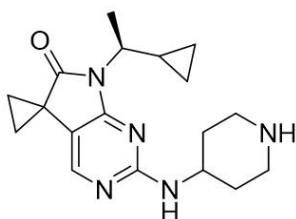
実施例 B14. (S)-2'-((1-((1H-イミダゾール-2-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-7'-(1-シクロプロピルエチル)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-(7'-H)-オン
【化60】

10



ステップ1. (S)-7'-(1-シクロプロピルエチル)-2'-(ピペリジン-4-イルアミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-(7'-H)-オン
【化61】

20



この化合物を、(S)-1-シクロプロピルエタン-1-アミンをアミンカップリングパートナーとして使用し、実施例 B12 のステップ2 と同様の方法で調製した。C₁₈H₂₆N₅O (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 328.2; 実測値: 328.2.

30

【0415】

ステップ2. (S)-2'-((1-((1H-イミダゾール-2-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-7'-(1-シクロプロピルエチル)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-(7'-H)-オン DCM (0.305 mL) 中の (S)-7'-(1-シクロプロピルエチル)-2'-(ピペリジン-4-イルアミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-(7'-H)-オン (10 mg、0.031 mmol) の溶液に、ヒューニツヒ塩基 (16.00 μ l、0.092 mmol) 及び 1H-イミダゾール-2-スルホニルクロリド (7.63 mg、0.046 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌して、次いで MeOH でクエンチし、prep-LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出) で精製し、所望の生成物を得た。C₂₁H₂₈N₇O₃S (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 458.2; 実測値: 458.2.

40

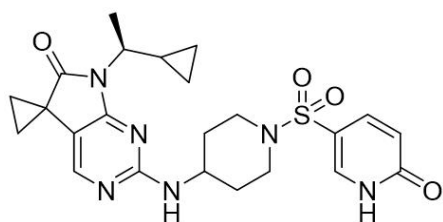
【0416】

実施例 B15. (S)-7'-(1-シクロプロピルエチル)-2'-((1-((6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-(7'-H)-オン

50

H) -オン

【化62】

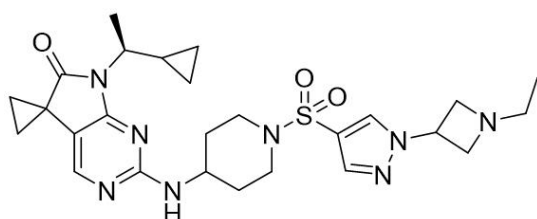


DCM (0.611 mL) 中の (S) - 7' - (1-シクロプロピルエチル) - 2' - (ピ 10
 ペリジン-4-イルアミノ) スピロ [シクロプロパン-1, 5' - ピロロ [2, 3-d]
 ピリミジン] - 6' (7' H) - オン (20 mg, 0.061 mmol) の溶液に、ヒュー
 ニッヒ塩基 (21.34 μ l, 0.122 mmol) 及び 6-メトキシピリジン-3-ス
 ルホニルクロリド (12.68 mg, 0.061 mmol) を添加し、反応混合物を室温
 で15分間攪拌し、次いで水でクエンチしてDCMで抽出した。有機層を濃縮し、次いで
 アセトニトリル中に溶解させて、ヨウ化ナトリウム (36.6 mg, 0.244 mmol)
) 及び TMS-Cl (31.2 μ l, 0.244 mmol) を添加した。反応混合物を 6
 0℃で1時間攪拌し、次いで水でクエンチして酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブ
 ラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。粗生成物を MeOH 中に溶解
 させ、prep-LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有する 20
 アセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出) で精製し、所望の生
 成物を得た。C₂₃H₂₉N₆O₄S (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z
 = 485.2; 実測値: 485.2.

【0417】

実施例 B16. (S) - 7' - (1-シクロプロピルエチル) - 2' - ((1-((1-
 1-エチルアゼチジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) スルホニル) ピペリ
 ジン-4-イル) アミノ) スピロ [シクロプロパン-1, 5' - ピロロ [2, 3-d] ピ
 リミジン] - 6' (7' H) - オン

【化63】



DCM (0.916 mL) 中の (S) - 7' - (1-シクロプロピルエチル) - 2' - (ピ 40
 ペリジン-4-イルアミノ) スピロ [シクロプロパン-1, 5' - ピロロ [2, 3-d]
 ピリミジン] - 6' (7' H) - オン (30 mg, 0.092 mmol) の溶液に、ヒュー
 ニッヒ塩基 (32.0 μ l, 0.183 mmol) 及び 1H-ピラゾール-4-スルホニ
 ルクロリド (15.26 mg, 0.092 mmol) を添加し、反応混合物を室温で15
 分間攪拌し、次いで水でクエンチしてDCMで抽出した。有機層を濃縮し、次いでアセト
 ニトリル中に溶解させて、3-((メチルスルホニル) オキシ) アゼチジン-1-カルボ
 ン酸 tert-ブチル (69.1 mg, 0.275 mmol) 及び炭酸セシウム (90 m
 g, 0.275 mmol) を添加した。反応混合物を 100℃で一晩攪拌し、次いでジオ
 キサン中の 4N HCl (1 mL) でクエンチして室温で30分間攪拌した。混合物を酢
 酸エチルで洗浄し、有機層を廃棄した。溶液が塩基性になるまで固体重炭酸ナトリウムを
 添加し、次いで混合物をDCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮
 した。粗生成物をDCE (1 mL) 中に溶解させ、酢酸 (15.74 μ l, 0.275 m
 mol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (58.3 mg, 0.275 mmol) 50

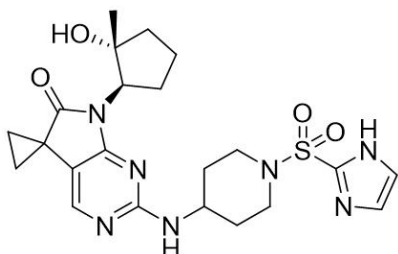
）及びアセトアルデヒド（ $7\mu\text{L}$ 、 0.275mmol ）を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いでMeOHで希釈して、prep-LCMS（XBridge C18カラム、 0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、 $60\text{mL}/\text{分}$ の流速で溶出）で精製し、所望の生成物を得た。 $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ （ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺についてのLCMS計算値： $m/z = 541.2$ ；実測値： 541.2 。

【0418】

実施例B17. 2'-（（1-（（1H-イミダゾール-2-イル）スルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）-7'-（（トランス）-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロペンチル）スピロ〔シクロプロパン-1, 5'-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン〕-6'（7'H）-オン

10

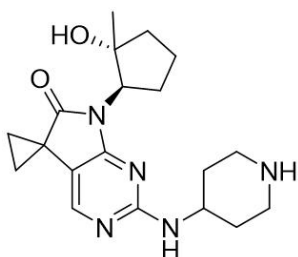
【化64】



ステップ1. 7'-（（トランス）-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロペンチル）-2'-（ピペリジン-4-イルアミノ）スピロ〔シクロプロパン-1, 5'-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン〕-6'（7'H）-オン

20

【化65】



30

この化合物を、（トランス）-2-アミノ-1-メチルシクロペンタン-1-オールをアミンカップリングパートナーとして使用し、実施例B12のステップ2と同様の方法で調製した。 $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2$ （ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺についてのLCMS計算値： $m/z = 358.2$ ；実測値： 358.2 。

【0419】

ステップ2. 2'-（（1-（（1H-イミダゾール-2-イル）スルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）-7'-（（トランス）-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロペンチル）スピロ〔シクロプロパン-1, 5'-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン〕-6'（7'H）-オン

40

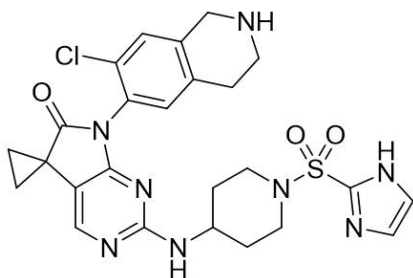
DCM（ 0.609mL ）中の7'-（（トランス）-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロペンチル）-2'-（ピペリジン-4-イルアミノ）スピロ〔シクロプロパン-1, 5'-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン〕-6'（7'H）-オン、HCl（ 12mg 、 0.030mmol ）の溶液に、ヒューニツヒ塩基（ $5.32\mu\text{L}$ 、 0.030mmol ）及び1H-イミダゾール-2-スルホニルクロリド（ 6.05mg 、 0.034mmol ）を添加し、反応混合物を室温で10分間攪拌して、次いでMeOHで希釈し、prep-LCMS（XBridge C18カラム、 0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、 $60\text{mL}/\text{分}$ の流速で溶出）で精製し、所望の生成物を得た。 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ （ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺についてのLCMS計算値： $m/z = 488.2$ ；実測値： 488.2 。

50

【0420】

実施例 B 18. 2' - ((1 - ((1H-イミダゾール-2-イル) スルホニル) ピペリジン-4-イル) アミノ) - 7' - (7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) スピロ [シクロプロパン-1, 5' -ピロロ [2, 3-d] ピリミジン [-6' (7' H) -オン

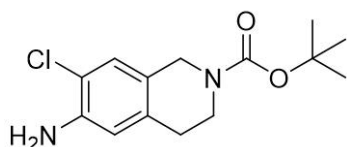
【化66】



10

ステップ1: 6-アミノ-7-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル

【化67】



20

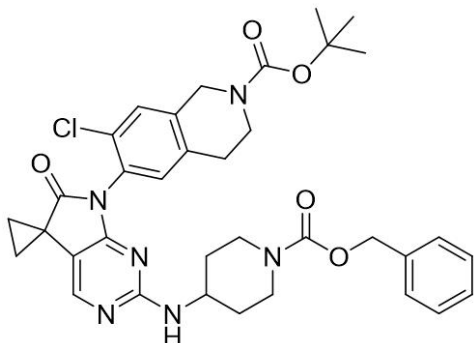
THF (0.723 mL) / メタノール (0.723 mL) / 水 (0.723 mL) 中の7-クロロ-6-ニトロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (0.136 g、0.434 mmol)、鉄 (0.097 g、1.736 mmol)、及び塩化アンモニウム (0.139 g、2.60 mmol) の溶液を、60℃で4時間攪拌した。次いで、溶液をCeliteに通して濾過し、酢酸エチル及びメタノールですすいだ。濾液を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて減圧下で濃縮した。粗生成物をTeledyne ISCO CombiFlash (商標) RF+ (ヘキサン中、0~100% 酢酸エチル) によって精製し、所望の生成物を褐色固体として得た (0.0762 g、0.269 mmol、62%)。C₁₄H₂₀ClN₂O₂ (M+H)⁺ についてのLCMS計算値: m/z = 283.1; 実測値: 283.3.

30

【0421】

ステップ2. 6 - (2' - ((1 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) ピペリジン-4-イル) アミノ) - 6' - オキソスピロ [シクロプロパン-1, 5' -ピロロ [2, 3-d] ピリミジン] - 7' (6' H) -イル) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル

【化68】



40

4 - ((4-クロロ-5 - (1 - (エトキシカルボニル) シクロプロピル) ピリミジン -

50

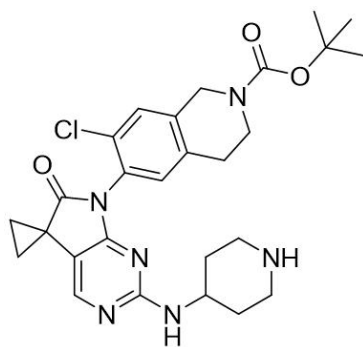
2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (実施例 12、ステップ 1、0.04 g、0.087 mmol)、炭酸セシウム (0.085 g、0.261 mmol)、XantPhos-Pd G2 (7.75 mg、8.72 μ mol)、及び 6-アミノ-7-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.037 g、0.131 mmol) を、40 mL のシンチレーションフラスコに添加した。溶液を真空/窒素で 3 回パージし、次いで無水 1,4-ジオキサン (0.872 mL) を添加した。溶液を 100 °C まで加熱し、100 °C で一晩攪拌した。溶液を冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物を Teledyne ISCO CombiFlash (商標) RF+ (ヘキサン中、0~100% 酢酸エチル) によって精製し、所望の生成物を褐色泡沫として得た (0.023 g、40%)。C₃₅H₄₀ClN₆O₅ (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 659.3; 実測値: 659.5.

10

【0422】

ステップ 3. 7-クロロ-6-(6'-オキソ-2'-(ピペリジン-4-イルアミノ)スピロ[シクロプロパン-1,5'-ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-7'-(6'H)-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル
【化 69】

20



無水メタノール (0.301 mL) 中の 6-(2'-(1-(ベンジルオキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,5'-ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-7'-(6'H)-イル)-7-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.0203 g、0.035 mmol) 及び 10% パラジウム炭素 (6.40 mg、6.02 μ mol) の溶液を、室温で水素バルーン下において 1 時間攪拌した。反応物を Celite に通して濾過し、メタノールで洗浄して減圧下で濃縮し、所望の生成物を白色固体として得た (0.016 g、51%)。C₂₇H₃₄ClN₆O₃ (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 525.2; 実測値: 525.2.

30

【0423】

ステップ 4. 2'-(1-(1H-イミダゾール-2-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-7'-(7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)スピロ[シクロプロパン-1,5'-ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-6'-(7'H)-オン

40

無水 THF (0.350 mL) 中の 7-クロロ-6-(6'-オキソ-2'-(ピペリジン-4-イルアミノ)スピロ[シクロプロパン-1,5'-ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-7'-(6'H)-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.0092 g、0.018 mmol)、1H-イミダゾール-2-スルホニルクロリド (5.84 mg、0.035 mmol)、及び ヒューニツヒ塩基 (9.18 μ l、0.053 mmol) の溶液を、室温で 2 時間攪拌した。次いで、溶液を水で洗浄して酢酸エチル中に 3 回抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて減圧下で濃縮した。残留物を無水メタノール (0.1 mL) 中に溶解させ、ジオキサン中の 4M HCl (0.074 mL、0.298 mmol) を添加した。溶液を室温で 70 分間攪拌した。次いで、溶液をメタノール及びアセトニトリルで希釈し、prep LCMS (XBridge

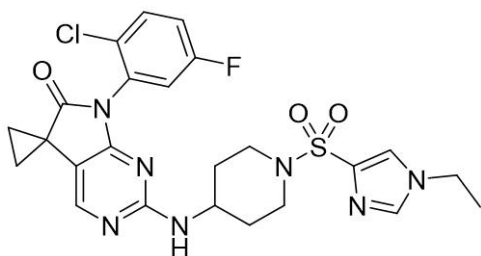
50

g e C 1 8 カラム、水中に 0 . 1 5 % N H 4 O H を含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、6 0 m L ／分の流速で溶出し、次いで X B r i d g e C 1 8 カラム、0 . 1 % T F A を含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、6 0 m L ／分の流速で溶出) によって 2 回精製し、所望の生成物を白色固体として得た。C 2 5 H 2 8 C l N 8 O 3 S (M + H) + についての L C M S 計算値: $m/z = 555.2$; 実測値: 555.2.

【0424】

実施例 B 1 9 . 7' - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 2' - ((1 - ((1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) スピロ [シクロプロパン - 1 , 5' - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン [- 6' (7' H) - 10

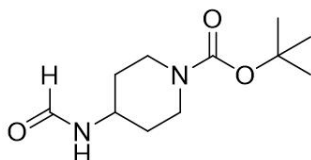
【化 7 0】



20

ステップ 1 . 4 - ホルムアミドピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

【化 7 1】



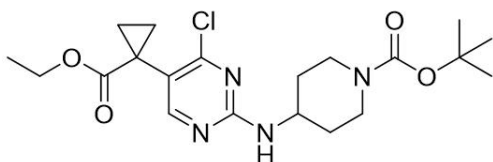
ギ酸エチル (4 . 0 6 m L 、 4 9 . 9 m m o l) 及び 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 5 g 、 2 . 4 9 m m o l) の溶液を 7 0 ° C で 2 時間攪拌した。次いで、反応物を冷却して減圧下で濃縮し、所望の生成物を白色固体として得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。C 7 H 1 3 N 2 O 3 (M - t B u + H) + についての L C M S 計算値: $m/z = 173.1$; 実測値: 173.2.

30

【0425】

ステップ 2 . 4 - ((4 - クロロ - 5 - (1 - (エトキシカルボニル) シクロプロピル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

【化 7 2】



40

無水 T H F (1 5 . 3 m L) 中の 1 - (4 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸エチル (実施例 8 、 ステップ 2 、 0 . 9 3 2 8 g 、 3 . 0 6 m m o l) 、 4 - ホルムアミドピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 6 9 9 g 、 3 . 0 6 m m o l) 、 及び 鉱油中 6 0 % 水素化ナトリウム (0 . 1 2 2 g 、 3 . 0 6 m m o l) のスラリーを 6 0 ° C で 2 時間攪拌した。次いで、反応物を冷却し、3 m L の 1 M N a O H でクエンチして反応物を室温で一晩攪拌した。次いで、酢酸エチル及び水を反応物に添加し、反応物を酢酸エチル中に 3 回抽出してブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて減圧下で濃縮した。残留物を T e l e d y n e I S C O C o m b i F l a s h (商標) R F + (ヘキサン中、0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル

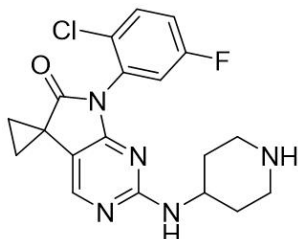
50

）によって精製し、所望の生成物を淡黄色油として得た（0.1652 g、12%）。 $C_{16}H_{22}ClN_4O_4$ （ $M-tBu+H$ ）⁺についてのLCMS計算値： $m/z = 369.1$ ；実測値：369.2。

【0426】

ステップ3. 7'-（2-クロロ-5-フルオロフェニル）-2'-（ピペリジン-4-イルアミノ）スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'（7'-H）-オン

【化73】



10

4-（（4-クロロ-5-（1-（エトキシカルボニル）シクロプロピル）ピリミジン-2-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（0.0763 g、0.180 mmol）、炭酸セシウム（0.176 g、0.539 mmol）、XantPhos-Pd G2（0.016 g、0.018 mmol）、及び2-クロロ-5-フルオロアニリン（0.039 g、0.269 mmol）を40 mLのシンチレーションフラスコに添加した。溶液を真空／窒素で3回パージし、次いで無水1, 4-ジオキサン（1.796 mL）を添加した。溶液を100℃まで加熱し、100℃で一晩攪拌した。溶液を冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物をTeledyne ISCO Combiflash（商標）RF+（ヘキサン中、0～100%酢酸エチル）によって精製し、所望の生成物を橙色油として得た。残留物を無水メタノール（1 mL）中に溶解させ、ジオキサン中の4 M HCl（0.763 mL、3.05 mmol）を添加した。溶液を室温で70分間攪拌した。次いで、溶液を減圧下で濃縮し、所望の生成物を褐色泡沫として得た。 $C_{19}H_{20}ClFN_5O$ （ $M+H$ ）⁺についてのLCMS計算値： $m/z = 388.1$ ；実測値：388.2。

20

30

【0427】

ステップ4. 7'-（2-クロロ-5-フルオロフェニル）-2'-（（1-（（1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル）スルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'（7'-H）-オン無水THF（0.438 mL）中の7'-（2-クロロ-5-フルオロフェニル）-2'-（（1-（（1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル）スルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）スピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'（7'-H）-オン（8.5 mg、0.022 mmol）、1-エチル-1H-イミダゾール-4-スルホニルクロリド（8.53 mg、0.044 mmol）、及びヒューニツヒ塩基（0.015 mL、0.088 mmol）の溶液を、室温で2時間攪拌した。次いで、溶液をアセトニトリルで希釈し、prep LCMS（XBridgedge C18カラム、水中に0.15% NH₄OHを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出し、次いでXBridgedge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出）によって2回精製し、所望の生成物を白色固体として得た。 $C_{24}H_{26}ClFN_7O_3S$ （ $M+H$ ）⁺についてのLCMS計算値： $m/z = 546.2$ ；実測値：546.2。

40

【0428】

実施例A. CDK2／サイクリンE1 HTRF酵素活性アッセイ

CDK2／サイクリンE1酵素活性アッセイは、バキュロウイルス発現系においてFLAG-サイクリンE1と共にN末端GSTタグ付きタンパク質として共発現した全長ヒトC

50

DK2 (Carna 製品番号 04-165) を利用する。アッセイを、8 μ L の最終反応体積で白色 384 ウェルポリスチレンプレート内で実施する。CDK2 / サイクリン E1 (0.25 nM) を、アッセイ緩衝液 (50 mM の HEPES (pH 7.5)、1 mM の EGTA、10 mM の MgCl₂、2 mM の DTT、0.05 mg/mL の BSA、及び 0.01 % Tween 20 を含有する) 中において ATP (50 μ M または 1 mM) 及び 50 nM の ULight (商標) 標識 eIF4E 結合タンパク質 1 (THR37 / 46) ペプチド (PerkinElmer) の存在下で化合物 (DMSO 中で段階希釈した 40 nL) と共に室温で 60 分間インキュベートする。EDTA 及びユーロピウム標識抗ホスホ-4E-BP1 抗体 (PerkinElmer) を、それぞれ 15 mM 及び 1.5 nM の最終濃度で添加することによって反応を停止させる。HTRF シグナルを、PHERAstar FS プレートリーダー (BMG Labtech) 上において室温で 1 時間後に読み取る。データを、IDBS XLFit 及び Graphpad Prism 5.0 ソフトウェアを用いて 3 つまたは 4 つのパラメータの用量反応曲線を使用して分析し、各化合物の IC₅₀ を決定する。実施例 A のアッセイにおいて 1 mM ATP での実施例について測定したような IC₅₀ データを表 3 に示す。

10

【表 3】

表 3

実施例	IC ₅₀ (nM)
A 1	+
A 2	+
A 3	+++
A 4	++
A 5	+++
A 6	+++
B 1	+++
B 2	+++
B 3	+
B 4	+++
B 5	+
B 6	++
B 7	+
B 8	+
B 9	+++
B 10	+
B 11	++
B 12	+
B 13	+
B 14	+
B 15	+
B 16	+
B 17	+
B 18	+
B 19	+

20

30

40

+ は、 ≤ 50 nM を指す++ は、 > 50 nM ~ 100 nM を指す+++ は、 > 100 nM ~ 500 nM を指す

50

++++は、 $>500\text{ nM} \sim 1000\text{ nM}$ を指す

【0429】

実施例B：CDK1／サイクリンB1 HTRF酵素活性アッセイ

CDK1／サイクリンB1酵素活性アッセイは、バキュロウイルス発現系を使用して、サイクリンB1 [アクセッション番号NP_114172.1の1～433 (末端) アミノ酸] と共にN末端GST融合タンパク質 (61 kDa) として共発現した全長ヒトCDC2 [アクセッション番号NP_001777.1の1～297 (末端) アミノ酸] (Carna製品番号04-102) を利用する。アッセイを、 $8\text{ }\mu\text{L}$ の最終体積で白色384ウェルポリスチレンプレート内で実施する。CDK1／サイクリンB1 (0.25 nM) を、アッセイ緩衝液 (50 mM のHEPES (pH 7.5)、 1 mM のEGTA、 10 mM のMgCl₂、 2 mM のDTT、 0.05 mg/mL のBSA、及び 0.01% Tween 20を含有する) 中においてATP ($25\text{ }\mu\text{M}$ または 1 mM) 及び 50 nM のULight (商標) 標識eIF4E結合タンパク質1 (THR37/46) ペプチド (PerkinElmer) の存在下で化合物 (DMSO中で段階希釈した 40 nL) と共に室温で90分間インキュベートする。EDTA及びユーロピウム標識抗ホスホ-4E-BP1抗体 (PerkinElmer) を、それぞれ 15 mM 及び 1.5 nM の最終濃度で添加することによって反応を停止させる。HTRFシグナルを、PHERAstar FSプレートリーダー (BMG Labtech) 上において室温で1時間後に読み取る。データを、IDBS XLFit及びGraphpad Prismソフトウェアを用いて3つまたは4つのパラメータの用量反応曲線を使用して分析し、各化合物のIC₅₀を決定する。

10

20

【0430】

実施例C：CDK9／サイクリンT1 HTRF酵素活性アッセイ

CDK9／サイクリンT1酵素活性アッセイは、バキュロウイルス発現系においてHis-サイクリンT1 [アクセッション番号NP_001231.2の1～726 (末端) アミノ酸] と共にN末端GST融合タンパク質 (70 kDa) として共発現した全長ヒトCDK9 [アクセッション番号NP_001252.1の1～372 (末端) アミノ酸] (Carna製品番号04-110) を利用する。アッセイを、 $8\text{ }\mu\text{L}$ の最終体積で白色384ウェルポリスチレンプレート内で実施する。CDK9／サイクリンT1 (0.2 nM) を、アッセイ緩衝液 (50 mM のHEPES (pH 7.5)、 1 mM のEGTA、 10 mM のMgCl₂、 2 mM のDTT、 0.05 mg/mL のBSA、及び 0.01% Tween 20を含有する) 中においてATP ($7\text{ }\mu\text{M}$ または 1 mM) 及び 50 nM のULight (商標) 標識eIF4E結合タンパク質1 (THR37/46) ペプチド (PerkinElmer) の存在下で化合物 (DMSO中で段階希釈した 40 nL) と共に室温で60分間インキュベートする。EDTA及びユーロピウム標識抗ホスホ-4E-BP1抗体 (PerkinElmer) を、それぞれ 15 mM 及び 1.5 nM の最終濃度で添加することによって反応を停止させる。HTRFシグナルを、PHERAstar FSプレートリーダー (BMG Labtech) 上において室温で1時間後に読み取る。データを、IDBS XLFit及びGraphpad Prismソフトウェアを用いて3つまたは4つのパラメータの用量反応曲線を使用して分析し、各化合物のIC₅₀を決定する。

30

40

【0431】

実施例D：CDK4／サイクリンD1 HTRF酵素活性アッセイ

CDK4／サイクリンD1酵素活性アッセイは、Sf9昆虫細胞中で共発現した、ヒトCDK4のアミノ酸S4～E303 (NCBI／タンパク質登録NP_000066.1におけるような) のトロニン切断部位を有するN末端GST融合タンパク質及びヒトCycD1のアミノ酸Q4～I295 (NCBI／タンパク質登録NP_444284.1におけるような) のトロニン切断部位を有するN末端GST融合タンパク質 (ProQinase製品番号0142-0143-1) を利用する。アッセイを、 $8\text{ }\mu\text{L}$ の最終体積で白色384ウェルポリスチレンプレート内で実施する。CDK4／サイクリンD1 (1

50

．0 nM）を、アッセイ緩衝液（50 mMのHEPES（pH 7.5）、1 mMのEGTA、10 mMのMgCl₂、2 mMのDTT、0.05 mg/mLのBSA、及び0.01 % Tween 20を含有する）中においてATP（1 mM）及び50 nMのULight（商標）標識eIF4E結合タンパク質1（THR37/46）ペプチド（PerkinElmer）の存在下で化合物（DMSO中で段階希釈した40 nL）と共に室温で60分間インキュベートする。EDTA及びユーロピウム標識抗ホスホー4E-BP1抗体（PerkinElmer）を、それぞれ15 mM及び1.5 nMの最終濃度で添加することによって反応を停止させる。HTRFシグナルを、PHERAstar FSプレートリーダー（BMG Labtech）上において室温で1時間後に読み取る。データを、IDBS XLFit及びGraphpad Prismソフトウェアを用いて3つまたは4つのパラメータの用量反応曲線を使用して分析し、各化合物のIC₅₀を決定する。

10

【0432】

実施例E：CDK6／サイクリンD1 HTRF酵素活性アッセイ

CDK6／サイクリンD1酵素活性アッセイは、Sf9昆虫細胞中で共発現した、GSTートロンビン切断部位にN末端で融合した全長ヒトCDK6のM1～A326（NCBI／タンパク質登録NP_001250.1）及びヒトCycD1全長アミノ酸Q4～I295（NCBI／タンパク質登録NP_444284.1）のトロンビン切断部位を有するN末端GST融合タンパク質（ProQinase製品番号0051-0143-2）を利用する。アッセイを、8 μLの最終体積で白色384ウェルポリスチレンプレート内で実施する。CDK6／サイクリンD1（0.05 nM）を、アッセイ緩衝液（50 mMのHEPES（pH 7.5）、1 mMのEGTA、10 mMのMgCl₂、2 mMのDTT、0.05 mg/mLのBSA、及び0.01 % Tween 20を含有する）中においてATP（1 mM）及び50 nMのULight（商標）標識eIF4E結合タンパク質1（THR37/46）ペプチド（PerkinElmer）の存在下で化合物（DMSO中で段階希釈した40 nL）と共に室温で60分間インキュベートする。EDTA及びユーロピウム標識抗ホスホー4E-BP1抗体（PerkinElmer）を、15 mM及び1.5 nMの最終濃度で添加することによって反応を停止させる。

20

【0433】

他の実施形態

30

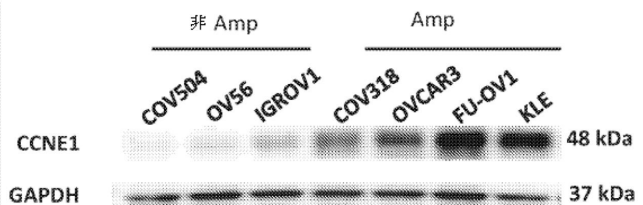
本発明はその詳細な説明に関連して記載されてきたが、前述の記載は、本発明の範囲を限定するものではなく、それを示すことを意図し、これは添付の特許請求の範囲で定義される。他の態様、利点、及び変更は、以下の特許請求の範囲内である。

【図面】

【図1A】

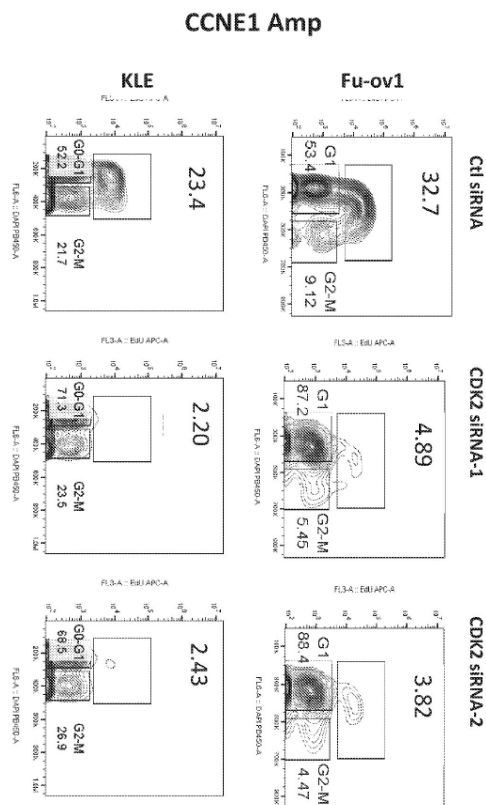
細胞株	発生母地	CCNE1 増幅	CCNE1 CN
COV318	卵巣	+	14
OVCAR3 卵巣	卵巣	+	10
Fu-OV1	卵巣	+	10
KLE	子宮	+	7
COV504	卵巣	-	1
OV56	卵巣	-	2
Igrov1	卵巣	-	2

【図1B】

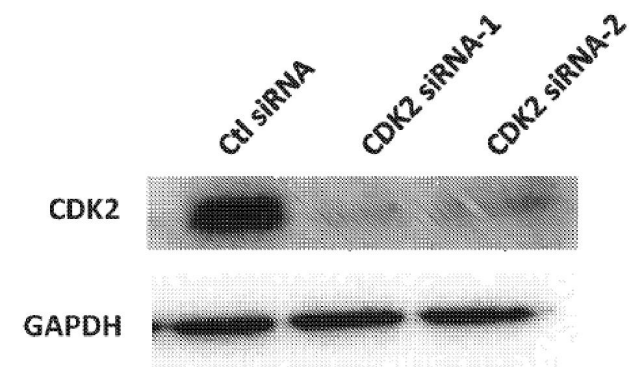


40

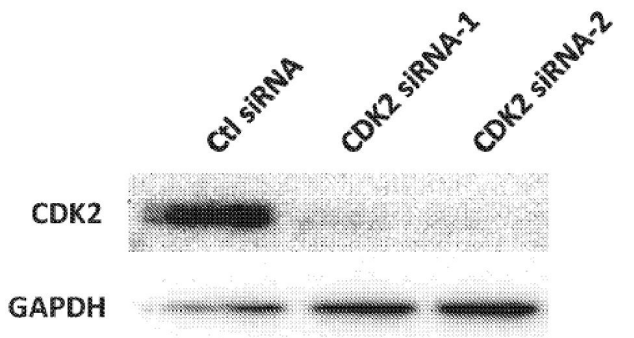
【図 2 A】



【図 2 B】

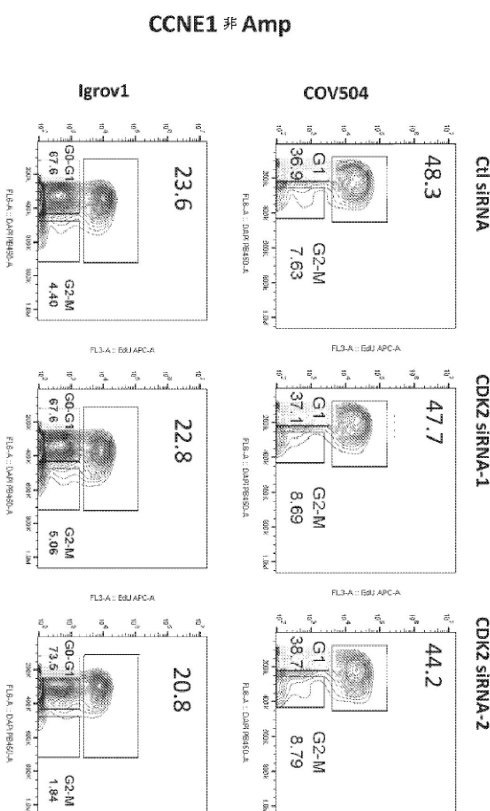


10

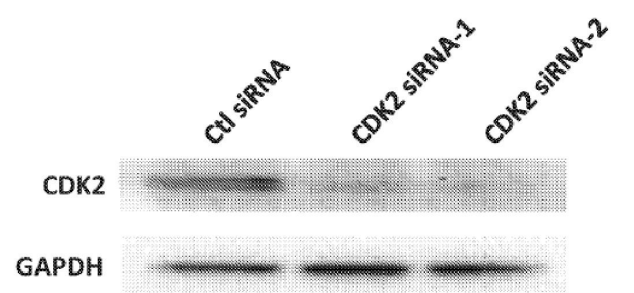


20

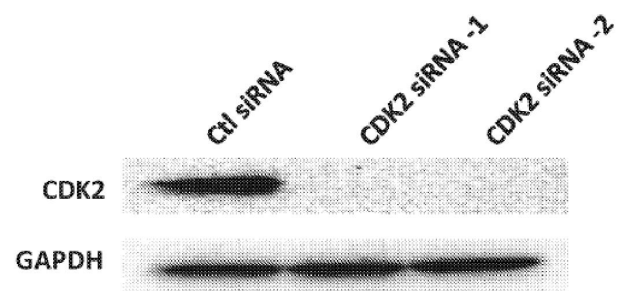
【図 3 A】



【図 3 B】



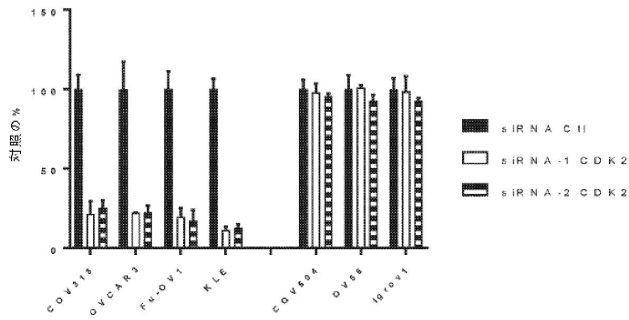
30



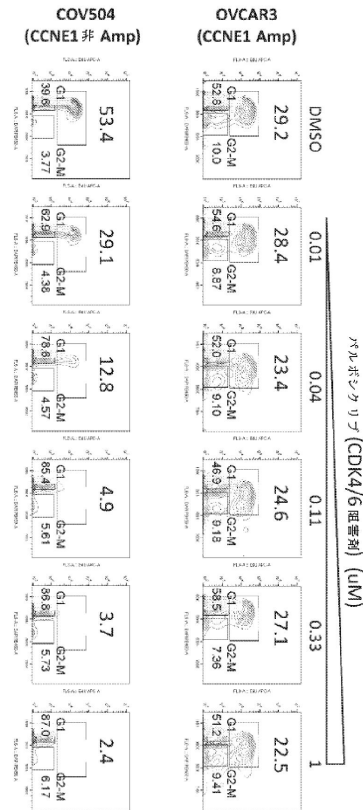
40

50

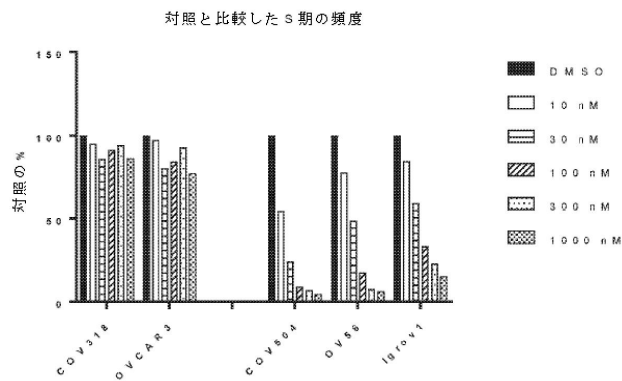
【図 4】



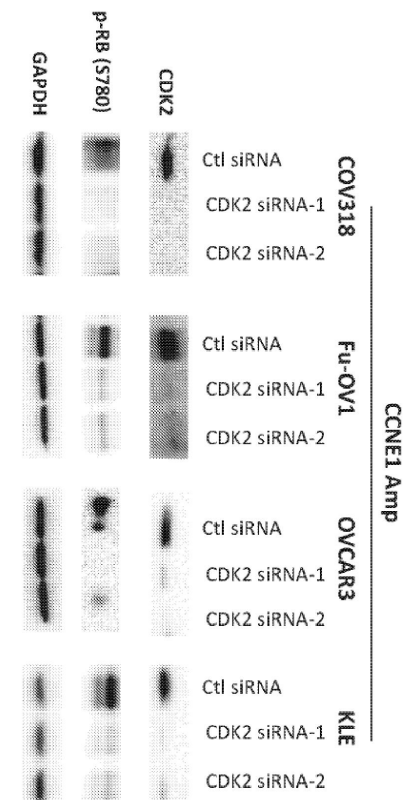
【図 5】



【図 6】



【図 7 A】



10

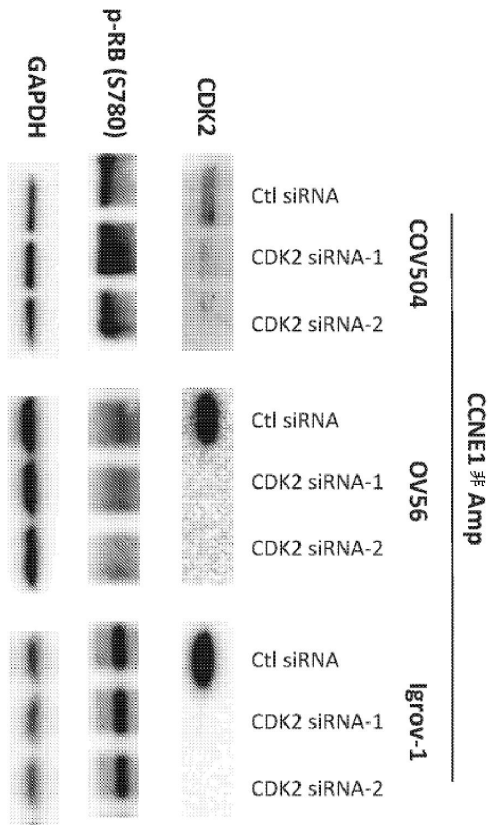
20

30

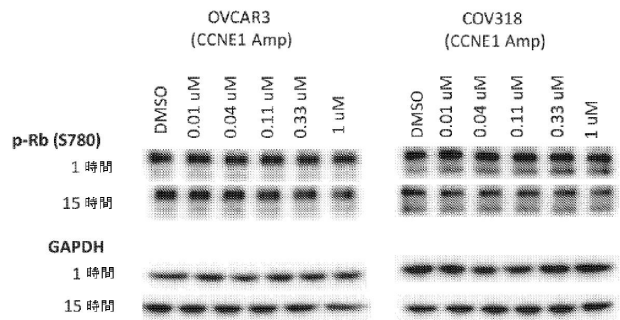
40

50

【図 7 B】



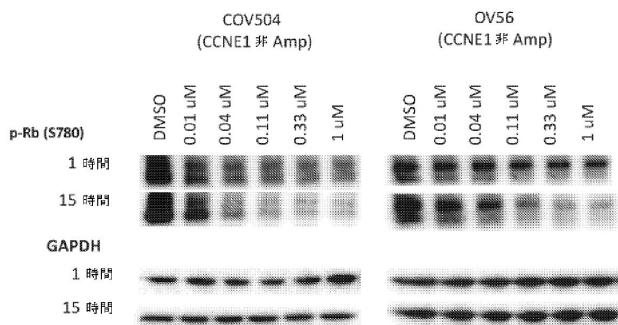
【図 8 A】



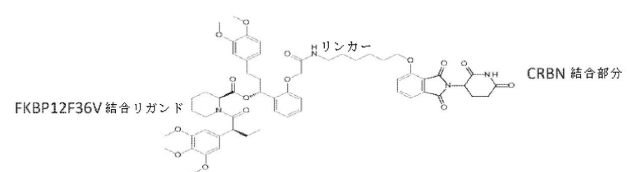
10

20

【図 8 B】



【図 9 A】

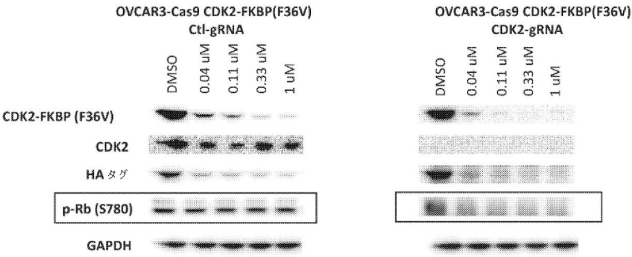


30

40

50

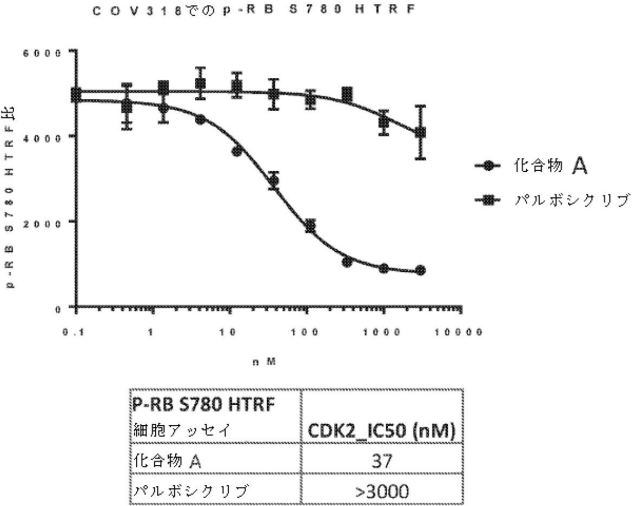
【図 9 B】



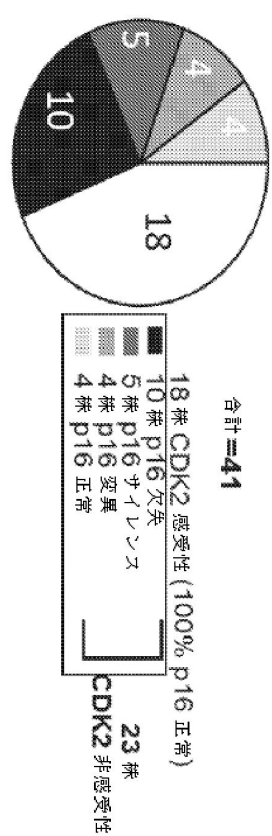
【図 10 A】

CDK2/CCNE1	
酵素アッセイ	CDK2_IC50 (nM)
化合物 A	1.1
パルボシクリブ	10000

【図 10 B】



【図 11】



10

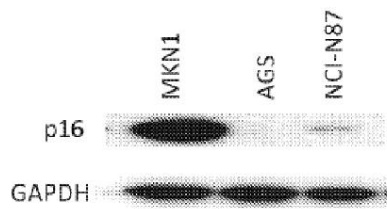
20

30

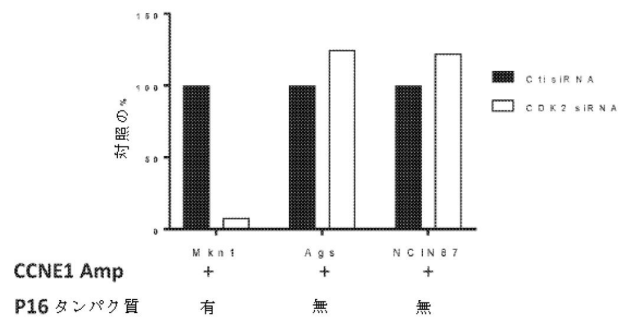
40

50

【図 1 2 A】

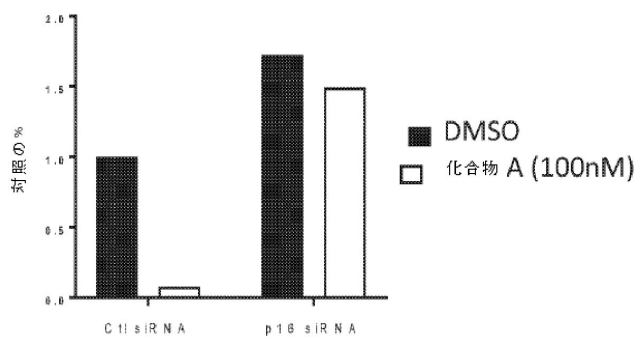


【図 1 2 B】



10

【図 1 3】



20

【配列表】

2022519772000001.app

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/018271

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/519 A61K31/5377 A61K31/5386 A61P35/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/033815 A1 (PFIZER [US]) 22 February 2018 (2018-02-22)	1-25, 47, 49-56
Y	claims 1, 20-23; example 2; table 2; compound seliciclib	1-36, 47, 49-56
Y	WO 2017/198685 A1 (UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES [BE]) 23 November 2017 (2017-11-23) page 58; claim 1	1-36, 47, 49-56
Y	WO 03/062236 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]; BARVIAN MARK ROBERT [US] ET AL.) 31 July 2003 (2003-07-31) cited in the application claim 1; table 1	1-36, 49-56
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
9 July 2020		21/07/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Bareyt, Sébastien

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/018271

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
26-36(completely); 1-25, 47, 49-56(partially)

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2020/ 018271

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 26-36(completely); 1-25, 47, 49-56(partially)

related to CDK2 inhibitors containing a
pyrido-[2,3-d]pyrimidin-7-one

2. claims: 37-46(completely); 1-25, 49-56(partially)

related to CDK2 inhibitors containing a
pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-6-one

3. claims: 1-25, 47-56(all partially)

related to CDK2 inhibitors containing a pyrazolo-pyrimidine
core

4. claims: 1-25, 47-56(all partially)

related to CDK2 inhibitors not present in the preceding
groups

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/018271

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018033815 A1	22-02-2018	AU 2017311645 A1	28-02-2019
		BR 112019002610 A2	02-07-2019
		CA 2975033 A1	15-02-2018
		CL 2019000368 A1	10-05-2019
		CN 109803968 A	24-05-2019
		CO 2019001240 A2	19-02-2019
		CR 20190062 A	22-05-2019
		CU 20190010 A7	04-10-2019
		DO P2019000030 A	30-06-2019
		EC SP19011216 A	29-03-2019
		EP 3497103 A1	19-06-2019
		JP 6563623 B1	21-08-2019
		JP 2019527722 A	03-10-2019
		KR 20190038915 A	09-04-2019
		NI 201900013 A	08-04-2019
		PE 20190475 A1	04-04-2019
		PH 12019500329 A1	28-10-2019
		SG 11201900799X A	27-02-2019
		SV 2019005836 A	19-03-2019
		TW 201819383 A	01-06-2018
		US 2018044344 A1	15-02-2018
		US 2019135817 A1	09-05-2019
		UY 37352 A	23-03-2018
		WO 2018033815 A1	22-02-2018
WO 2017198685 A1	23-11-2017	EP 3458604 A1	27-03-2019
		US 2019345558 A1	14-11-2019
		WO 2017198685 A1	23-11-2017
WO 03062236 A1	31-07-2003	AP 1767 A	13-08-2007
		AR 038814 A1	26-01-2005
		AR 083686 A2	13-03-2013
		AT 314370 T	15-01-2006
		AU 2003237009 B2	02-10-2008
		BR 0307057 A	26-10-2004
		BR PI0307057 B1	29-05-2018
		CA 2473026 A1	31-07-2003
		CN 101001857 A	18-07-2007
		CN 101906104 A	08-12-2010
		CN 102295643 A	28-12-2011
		CO 5700765 A2	30-11-2006
		CR 20120129 A	12-06-2012
		DE 60303009 T2	13-07-2006
		DK 1470124 T3	18-04-2006
		DO P2003000561 A	15-09-2003
		EA 200400860 A1	30-12-2004
		EC SP045201 A	27-08-2004
		EC SP105201 A	26-02-2010
		EP 1470124 A1	27-10-2004
		ES 2251677 T3	01-05-2006
		GE P20063909 B	25-08-2006
		GT 200300005 A	22-08-2003
		HK 1104296 A1	18-11-2011
		HK 1146048 A1	21-02-2014
		HK 1162026 A1	15-08-2014
		HN 2003000039 A	12-11-2005
		HR P20040660 A2	31-12-2004
		HU S1700009 I1	28-07-2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/018271

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		HU S1700019 I1	29-05-2017
		IL 162721 A	24-12-2009
		IL 198243 A	30-05-2013
		IS 7323 A	16-06-2004
		JP 4291696 B2	08-07-2009
		JP 2005519909 A	07-07-2005
		KR 20040077759 A	06-09-2004
		KR 20060111716 A	27-10-2006
		LT PA2017013 I1	25-05-2017
		LU C00009 I1	16-03-2017
		MA 27166 A1	03-01-2005
		ME 00230 B	10-02-2011
		MX PA04005939 A	25-01-2005
		MY 134818 A	31-12-2007
		NI 200300008 A	03-12-2004
		NO 329350 B1	04-10-2010
		NO 2017014 I1	19-04-2017
		NZ 534069 A	30-03-2007
		OA 12755 A	03-07-2006
		PA 8563701 A1	17-09-2003
		PE 20030975 A1	12-11-2003
		PL 218692 B1	30-01-2015
		PL 220952 B1	29-01-2016
		RS 59804 A	15-12-2006
		SI 1470124 T1	30-04-2006
		SV 2004001459 A	07-07-2004
		TN SN04126 A1	12-03-2007
		TW 1343920 B	21-06-2011
		UA 79444 C2	25-06-2007
		US RE47739 E	26-11-2019
		US 2003149001 A1	07-08-2003
		US 2005137214 A1	23-06-2005
		US 2007179118 A1	02-08-2007
		UY 27617 A1	29-08-2003
		WO 03062236 A1	31-07-2003
		ZA 200404840 B	28-09-2005

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 7
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/4745 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/403 (2006.01)	A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/403	
C 1 2 Q	1/6886 (2018.01)	A 6 1 K	31/4439	
C 1 2 Q	1/6869 (2018.01)	C 1 2 Q	1/6886	Z
C 1 2 Q	1/686 (2018.01)	C 1 2 Q	1/6869	Z
C 1 2 Q	1/6841 (2018.01)	C 1 2 Q	1/686	Z
C 1 2 Q	1/6837 (2018.01)	C 1 2 Q	1/6841	Z
G 0 1 N	33/53 (2006.01)	C 1 2 Q	1/6837	Z
G 0 1 N	33/543 (2006.01)	G 0 1 N	33/53	M
G 0 1 N	33/574 (2006.01)	G 0 1 N	33/53	Y
		G 0 1 N	33/543	5 0 1 A
		G 0 1 N	33/543	5 4 5 A
		G 0 1 N	33/574	Z

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

- アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッター・オフ 1 8 0 1
(72)発明者 チェン、インナン
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッター・オフ 1 8 0 1
(72)発明者 ファヴァータ、マーガレット
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッター・オフ 1 8 0 1
(72)発明者 口、イヴォンヌ
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッター・オフ 1 8 0 1
(72)発明者 ソコルスキー、アレクサンダー
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッター・オフ 1 8 0 1
(72)発明者 ウー、リアンシン
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッター・オフ 1 8 0 1
(72)発明者 ヤオ、ウェンチン
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッター・オフ 1 8 0 1

F ターム (参考) 4B063 QA01 QA17 QA19 QQ03 QQ08 QQ42 QQ53 QR08 QR42 QR55
QR62 QS25 QS33 QS34 QX01
4C050 AA01 BB04 BB08 CC07 CC08 EE03 FF02 FF04 GG03 GG04
HH01 HH02 HH04
4C084 AA13 AA17 AA18 MA02 NA05 NA14 ZB261 ZB262 ZC021 ZC022
ZC201 ZC202 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC10 BC36 BC37 BC42 BC73 CB05 CB09 CB22
GA07 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZC02 ZC75