(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7014731号
(P7014731)

(45)発行日　令和4年2月1日(2022.2.1)

(24)登録日　令和4年1月24日(2022.1.24)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/52　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/52
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	35/00
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	35/02

ＦＩ

請求項の数　10　（全220頁）

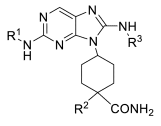
(21)出願番号　特願2018-551358(P2018-551358)
(86)(22)出願日　平成29年3月31日(2017.3.31)
(65)公表番号　特表2019-510066(P2019-510066A)
(43)公表日　平成31年4月11日(2019.4.11)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/025252
(87)国際公開番号　WO2017/173206
(87)国際公開日　平成29年10月5日(2017.10.5)
審査請求日　令和2年3月17日(2020.3.17)
(31)優先権主張番号　62/317,412
(32)優先日　平成28年4月1日(2016.4.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　504135550
シグナル ファーマシューティカルズ，エルエルシー
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州，サンディエゴ，キャンパス ポイント ドライブ １０３００
(74)代理人　100097456
弁理士　石川 徹
(72)発明者　ジョン エフ． ボーイラン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１２８ サン ディエゴ ハーベスト ビュー ウェイ １０４８６
(72)発明者　ゴードン エル． ブライ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４１０５ サン フランシスコ ユニット ８

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　置換アミノプリン化合物、その組成物、及びそれらを用いた治療方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



（Ｉ）

のアミノプリン化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、光学異性体、もしくは同位体分子を含む、固形癌または血液癌を治療または予防するための医薬組成物であって、
式中、
Ｒ１は、置換または非置換シクロアルキルアルキル、または、置換または非置換の非芳香族ヘテロシクリルであり、
Ｒ２は、Ｈ、または、置換または非置換Ｃ１－３アルキルであり、
Ｒ３はフェニルであり、１個または複数個のハロゲンで置換され、任意選択的に、置換または非置換Ｃ１－３アルキル、ＣＮ及び－ＯＲ’から独立して選択される１個または複数個の置換基で更に置換され、式中、それぞれのＲ’は独立して、置換または非置換Ｃ１－３アルキルであり、

前記固形癌は黒色腫ではない、前記医薬組成物。
【請求項２】
前記式（Ｉ）の化合物は、
(1s,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロフェニルアミノ)-2-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロフェニルアミノ)-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(1-メチルシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3,4-ジクロロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルア

ミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,3,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-1-メチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロブチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロブチルアミノ)-8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(シクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロブチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-

イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-(オキセタン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(オキセタン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,5-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,3-ジクロロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-フルオロ-6-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,5-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,3,4-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-3-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,3,4-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-フルオロ-6-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2-フルオロ-6-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-6-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラ

ン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,5-ジクロロ-4-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,3-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-3-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,3-ジクロロ-4-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジフルオロ-6-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-8-((2,4,6-トリクロロフェニル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロフェニルアミノ)-2-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-2-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,5-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,5-ジメチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,3-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,5-ジフルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(1-フェニルピペリジン-4-イルア

ミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロブチルメチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(6-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジフルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(シクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロブチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(3R,4S)-tert-ブチル4-(9-((1s,4r)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート;
(3R,4S)-tert-ブチル4-(9-((1s,4r)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(シクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロブチルアミノ)-8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-フルオロピペリジン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-2-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,3,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(3R,4S)-tert-ブチル4-(9-((1s,4r)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート;
(1s,4s)-4-(8-((4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド;

(1s,4s)-4-(8-((2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド;
(R)-tert-ブチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-tert-ブチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-tert-ブチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-tert-ブチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-tert-ブチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-tert-ブチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(1s,4s)-4-(2-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアミノ)-8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアミノ)-8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアミノ)-8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアミノ)-8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロフラ

ン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアミノ)-8-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアミノ)-8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアミノ)-8-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(1-アセチルピペリジン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(1-アセチルピペリジン-4-イルアミノ)-8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,3,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル

アミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,3,4-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-8-(2,3,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-8-(2,3,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-

イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3R,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,3,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,3,4-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,2S)-2-ヒドロキシシク

ロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-((1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(1-(メチルスルホニル)ピペ

リジン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-2-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3R,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1s,3s)-3-ヒドロキシシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((3S,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((3S,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((3R,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((3R,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3R,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラ

ン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3R,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1s,3s)-3-ヒドロキシシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1s,3s)-3-ヒドロキシシクロブチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1s,3s)-3-ヒドロキシシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-((1R,3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシク

ロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ)-8-(2,3,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,3,4-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(シクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシク

ロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-シアノ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,3-ジフルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-2-((1R,3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロブチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(シクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(R)-メチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-メチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,6-ジフルオロフェニルア

ミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-メチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-メチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-メチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-メチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-メチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-メチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-メチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-メチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-メチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-メチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,3,4-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシ-3-メチル

シクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘプチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘプチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘプチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘプチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘプチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘプチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘプチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-3-シアノフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘプチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((2S,4R)-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((2S,4R)-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(3-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘプチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘプチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;

(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4r)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4r)-1-メチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4r)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4r)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4r)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4r)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4r)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1R,4r)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4r)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4r)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4r)-4-(8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4r)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4r)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4r)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4r)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4r)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;

(1r,4r)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4r)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((3S,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((1S,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((1S,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;

(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((1S,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-1-メチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-2-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(オキセパン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(オキセパン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(オキセパン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(オキセパン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(オキセパン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-(オキセパン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(オキセパン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(オキセパン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;

(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-2-(オキセパン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-(オキセパン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアミノ)-8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアミノ)-8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサ

ミド;
(1s,4s)-4-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ)-2-((1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロブチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロブチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(シクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(シクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロブチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル

アミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロブチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(シクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロブチルアミノ)-8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロブチルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロブチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(シクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニ

ルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル

アミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(4-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-(4-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキシルアミノ)-8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキシルアミノ)-8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキシルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキシルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキシルアミノ)-8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキシルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((1S,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-ブロモ-2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-ブロモ-2,6-ジクロロフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシ

ルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(シクロペンチルアミノ)-8-(2,3-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,3-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,3-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((R)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(R)-3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)-N-メチルピペリジン-1-カルボキサミド;
(R)-3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)-N-メチルピペリジン-1-カルボキサミド;
(R)-3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)-N-メチルピペリジン-1-カルボキサミド;
(R)-メチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-メチル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-アセチルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-アセチルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-アセチルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-アセチルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキ

サミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-1-メチル-4-(2-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-(3-(メチルスルホニル)シクロブチルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-(3-(メチルスルホニル)シクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-(3-(メチルスルホニル)シクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-エチルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((R)-1-エチルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-エチルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-2-(3-(メチルスルホニル)シクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(3-(メチルスルホニル)シクロブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-2-((R)-1-エチルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-イソプロピルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;

(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((R)-1-イソプロピルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-イソプロピルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-イソプロピルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-フェニルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-フェニルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((R)-1-フェニルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-フェニルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-フェニルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-フェニルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-フェニルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-フェニルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-フェニルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-ベンジルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-ベンジルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-ベンジルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-ベンジルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-ベンジルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-ベンジルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-ベンジルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-ベンジルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-ベンジルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((3S,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;

(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1r,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((3S,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(R)-イソプロピル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-イソプロピル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-イソプロピル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-イソプロピル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-イソプロピル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-イソプロピル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-イソプロピル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-イソプロピル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-イソプロピル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(R)-イソプロピル3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-ベンジルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(R)-3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)-N-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド;
(R)-3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)-N-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド;
(R)-3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)-N-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド;
(R)-3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)-N-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド;
(R)-3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)-N-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド;
(R)-3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)-N-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド;
(R)-3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)-N-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド;
(R)-3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)-N-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;

(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-トシルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-トシルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-シアノフェニルアミノ)-2-((R)-1-トシルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-トシルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-トシルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-トシルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-トシルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-トシルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(2-クロロ-4-シアノ-6-フルオロフェニルアミノ)-2-((R)-1-トシルピペリジン-3-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(R)-3-(9-((1s,4s)-4-カルバモイルシクロヘキシル)-8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ)-N-メチルピペリジン-1-カルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-アセチルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-アセチルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-アセチルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(2-((R)-1-アセチルピペリジン-3-イルアミノ)-8-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;
(1s,4s)-4-(8-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-2-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-プリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキサミド;もしくは
(1r,4s)-4-(2-(((3R,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-8-((2,4,6-トリクロロフェニル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-1-メチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド、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に記載の医薬組成物。
【請求項３】
前記固形癌は、結腸直腸癌、胃癌、頭頸部癌、甲状腺癌、膀胱癌、ＣＮＳ癌、肺癌、膵臓癌または軟組織癌である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記がんは、膀胱癌、乳癌、ＣＮＳ癌、結腸癌、胃腸癌、内分泌腺癌、女性泌尿生殖器癌、頭頸部癌、造血系癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌または軟組織癌である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項５】
前記がんは、神経膠腫、神経芽細胞腫、胃癌、甲状腺癌、副腎癌、子宮癌、子宮頸部癌、卵巣明細胞癌または外陰部癌、白血病、骨髄腫、ＮＳＣＬＣ、ＳＣＬＣ、肉腫または骨肉腫である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記がんは肝細胞癌（ＨＣＣ）である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記がんは、結腸直腸癌（ＣＲＣ）、胃癌、肝細胞癌（ＨＣＣ）、肺癌、膵臓癌、白血病

または多発性骨髄腫である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記がんは、ＰＤ－Ｌ１を発現するがんである、請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
前記ＰＤ－Ｌ１発現がんは、肺癌、腎細胞癌（ＲＣＣ）またはＨＣＣである、請求項８に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
前記アミノプリン化合物は、少なくとも１種の薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物として投与される、請求項１から請求項９のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１６年４月１日出願の米国特許仮出願番号６２／３１７，４１２に対する優先権を主張するものであり、その全体はあらゆる目的において参照として本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本明細書では、本明細書に記載の有効量の特定アミノプリン化合物と、有効量のこのような化合物を含む組成物とを投与すること、を含む、がん（固形癌及び血液癌を含む）を治療または予防するための方法を提供する。
【背景技術】
【０００３】
がんは主に、任意の正常組織から誘導された異常細胞数の増加、これら異常細胞による隣接組織への浸潤、または、悪性細胞の、局所リンパ節及び遠隔部位へのリンパ液または血液による拡散（転移）を特徴とする。臨床データ及び分子生物学的研究は、がんが新生物発生前のわずかな変化（一定条件下で腫瘍形成へと進展し得る）から始まる多段階プロセスであることを示している。腫瘍性病変は、特に腫瘍性細胞が宿主の免疫監視機構を回避する条件下において、クローン的に発達して、浸潤、増殖、転移及び不均一性のための容積増加を起こし得る（Ｒｏｉｔｔ，Ｉ．，Ｂｒｏｓｔｏｆｆ，Ｊ ａｎｄ Ｋａｌｅ，Ｄ．，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１７．１－１７．１２（３ｒｄ ｅｄ．，Ｍｏｓｂｙ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，Ｍｏ．，１９９３））。
【０００４】
がんは全世界における主要な死因の１つと考えられており、２０１２年度には８２００万人が死亡している。がんの年間症例数は、次の２０年以内に２０１２年度の１４００万人から２２００万人へと増加すると予測されている（Ｃａｎｃｅｒ Ｆａｃｔ ｓｈｅｅｔ Ｎｏ ２９７，Ｗｏｒｌｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ，Ｆｅｂｒｕａｒｙ ２０１４，ｒｅｔｒｉｅｖｅｄ １０ Ｊｕｎｅ ２０１４ ａｎｄ Ｇｌｏｂｏｃａｎ ２０１２，ＩＡＲＣを参照のこと）。
【０００５】
がん治療に用いられている現行の薬剤は非常に毒性が高く、また非特異的である場合が多い。現行の抗がん治療方針は一般的に、急速に増殖する細胞に焦点を置いて原発性腫瘍及び転移性腫瘍を退縮させ得るが、このような効果は通常一時的なものであり、ほとんどの転移性がんにおいて腫瘍再発が頻繁に起こってしまう。失敗について考えられる１つの原因は、がん幹細胞の存在である。腫瘍内のほとんどの細胞とは異なり、がん幹細胞は明確な化学療法に対する耐性を示し、治療後、がん幹細胞は、その幹細胞のような振る舞い（ほぼ静止性）及び薬物トランスポーターの豊富な発現により、腫瘍内の全ての細胞型を再生させることができる。
【０００６】
医学文献に詳細が記載されている極めて多様ながんが存在している。がんの発症率は、人

口全体が高年齢化するにつれ、新しいがんが発生するにつれ、また罹患しやすい人口（例えば、ＡＩＤＳに感染している人々、または過度に太陽光に曝された人々）が増加するにつれ、上昇し続けている。しかしながら、がん治療の選択肢は限られている。それゆえ、がん患者の治療に利用可能な新規方法及び組成物への極めて大きな需要が存在している。

【０００７】

本出願のセクションにおけるいずれの参照文献の引用または同定も、それら参照文献が本出願の先行技術であることを認めるものとして解釈されるべきではない。

【発明の概要】

【０００８】

本明細書では、本明細書で提供する方法に使用可能なアミノプリン化合物（このようなアミノプリン化合物を含む組成物（例えば、医薬組成物）を含む）を提供する。

【０００９】

本明細書では、がん、特に、固形癌または血液癌を治療するための方法を提供する。本明細書で提供するアミノプリン化合物は、本明細書に記載のがん、特に、固形癌または血液癌を治療または予防するための方法に使用可能である。方法は、それを必要とする対象に、有効量のアミノプリン化合物１を投与することを含む。本明細書ではまた、それを必要とする対象に、本明細書で提供する有効量のアミノプリン化合物を投与することを含む、がん転移を治療及び予防するための方法を提供する。本明細書で提供するアミノプリン化合物は、がん転移を治療及び予防するための方法に使用可能である。加えて、本明細書では、それを必要とする対象に、本明細書で提供する有効量のアミノプリン化合物を投与することを含む、対象内のがん幹細胞を根絶するための方法を提供する。本明細書で提供するアミノプリン化合物は、対象内のがん幹細胞を根絶するための方法に使用可能である。それを必要とする対象に、本明細書で提供する有効量のアミノプリン化合物を投与することを含む、対象内のがん幹細胞における分化を誘導するための方法もまた提供する。本明細書で提供するアミノプリン化合物は、対象内のがん幹細胞における分化を誘導するための方法に使用可能である。別の態様では、それを必要とする対象に、本明細書で提供する有効量のアミノプリン化合物を投与することを含む、対象内のがん幹細胞死を誘導するための方法を提供する。本明細書で提供するアミノプリン化合物は、対象内のがん幹細胞死を誘導するための方法に使用可能である。

【００１０】

本明細書では、本明細書に記載のアミノプリン化合物を含む医薬組成物を用いて、がん、特に、固形癌または血液癌を治療するための方法を提供する。本明細書で提供するアミノプリン化合物医薬組成物は、本明細書に記載のがん、特に、固形癌または血液癌を治療または予防するための方法に使用可能である。方法は、それを必要とする対象に、アミノプリン化合物１を含む有効量の医薬組成物を投与することを含む。本明細書ではまた、それを必要とする対象に、本明細書で提供するアミノプリン化合物を含む有効量の医薬組成物を投与することを含む、がん転移を治療及び予防するための方法を提供する。本明細書で提供するアミノプリン化合物医薬組成物は、がん転移を治療及び予防するための方法に使用可能である。加えて、本明細書では、それを必要とする対象に、本明細書で提供するアミノプリン化合物を含む有効量の医薬組成物を投与することを含む、対象内のがん幹細胞を根絶するための方法を提供する。本明細書で提供するアミノプリン化合物医薬組成物は、対象内のがん幹細胞を根絶するための方法に使用可能である。それを必要とする対象に、本明細書で提供するアミノプリン化合物を含む有効量の医薬組成物を投与することを含む、対象内のがん幹細胞における分化を誘導するための方法もまた提供する。本明細書で提供するアミノプリン化合物医薬組成物は、対象内のがん幹細胞における分化を誘導するための方法に使用可能である。別の態様では、それを必要とする対象に、本明細書で提供するアミノプリン化合物を含む有効量の医薬組成物を投与することを含む、対象内のがん幹細胞死を誘導するための方法を提供する。本明細書で提供するアミノプリン化合物医薬組成物は、対象内のがん幹細胞死を誘導するための方法に使用可能である。

【００１１】

本明細書で開示する方法に有用な化合物は、本明細書に記載のアミノプリン化合物（例えば、表１に記載の化合物など）または薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、光学異性体、もしくはその同位体分子、及びアミノプリン化合物の医薬組成物である。

【００１２】

発明を実施するための形態及び実施例（非限定実施形態を例示することを目的としている）を参照することにより、本実施形態をより完全に理解することができる。

【図面の簡単な説明】

【００１３】

【図１】化合物１処理が、Ｃｏｌｏ　２０５（ＢＲＡＦＶ６００Ｅ変異）細胞において、ＥＲＫ基質ｐＲＳＫ１　Ｓ３８０の持続性阻害を生じさせることを示す図である。Ｃｏｌｏ２０５細胞を、ＤＭＳＯまたは０．５μＭの化合物１で指定時間処理した。ＭＳＤアッセイを用いてｐＲＳＫ１　Ｓ３８０を測定した（上部）。ウェスタンブロット法を用いてＤＵＳＰ４及びＤＵＳＰ６を検出した（下部）。

【００１４】

【図２Ａ－２Ｉ】Ｃｏｌｏ　２０５におけるＭＡＰキナーゼシグナル伝達及び下流標的遺伝子を強力に阻害する化合物１を示す図である。結腸癌細胞株Ｃｏｌｏ　２０５（ＢＲＡＦＶ６００Ｅ）培養液を、ＤＭＳＯまたは高濃度の化合物１で、２時間、８時間または２４時間処理した。図２Ａは、処理済み細胞からタンパク質を抽出し、ＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ６、サイクリンＤ１、ｃ－Ｍｙｃ、ＹＡＰまたはβ－アクチンに対する抗体を用いたウェスタンブロット法による解析を示す。図２Ｂ～図２Ｃは、Ｃｅｌｌ－Ｔｏ－ＣＴキットを用いてＲＮＡを抽出し、ＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ６、ＳＰＲＹ２、ｃ－Ｍｙｃ及びサイクリンＤ１に特異的なプローブを用いた定量ＰＣＲの実施を示す。β－アクチンに特異的なプローブを正規化に用いた。図２Ｄ～図２Ｉは、化合物１処理が、Ｃｏｌｏ　２０５（ＢＲＡＦＶ６００Ｅ変異）細胞及びＨＴ－２９（ＢＲＡＦＶ６００Ｅ変異）細胞におけるＭＡＰＫ駆動ｍＲＮＡレベルを調節することを示す。Ｃｏｌｏ　２０５細胞またはＨＴ－２９細胞を、ＤＭＳＯ、または０．３または１μＭの化合物１で６時間処理した。ＭａｇＭＡＸ総ＲＮＡ単離キットを用いてｍＲＮＡを抽出し、定量ＰＣＲを実施した。

【００１５】

【図３Ａ】Ｃｏｌｏ　２０５におけるＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達経路及びＨＩＰＯ／ＹＡＰシグナル伝達経路の標的遺伝子に対する化合物１の効果を示す図である。結腸癌細胞株Ｃｏｌｏ　２０５（ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ）培養液を、ＤＭＳＯまたは高濃度の化合物１で、２時間、８時間または２４時間処理した。Ｃｅｌｌ－Ｔｏ－ＣＴキットを用いてＲＮＡを抽出し、Ａｘｉｎ２、ＣＴＧＦ及びＡＲＥＧに特異的なプローブを用いて定量ＰＣＲを実施した。β－アクチンに特異的なプローブを正規化に用いた。

【図３Ｂ－３Ｅ】化合物１処理が、Ｃｏｌｏ　２０５（ＢＲＡＦＶ６００Ｅ変異）細胞及びＨＴ－２９（ＢＲＡＦＶ６００Ｅ変異）細胞におけるＹＡＰ駆動ｍＲＮＡレベルを調節することを示す図である。Ｃｏｌｏ　２０５細胞またはＨＴ－２９細胞を、ＤＭＳＯ、または０．３または１μＭの化合物１で６時間処理した。ＭａｇＭＡＸ総ＲＮＡ単離キットを用いてＲＮＡを抽出し、定量ＰＣＲを実施した。

【００１６】

【図４Ａ－４Ｂ】化合物１が、複数のがん細胞株におけるＰＤ－Ｌ１レベルを下方制御することを示す図である。図４Ａは、Ｈｏｐ６６、Ｋａｒｐａｓ－２９９及びＬＯＸ－ＩＭＶＩにおける総ＰＤ－Ｌ１のウェスタンブロットを示す。化合物１の有無で細胞を指定時間培養してから、ウェスタンブロット法でＰＤ－Ｌ１、ＤＵＳＰ４及びα－チューブリンまたはα－アクチンの発現レベルを測定した。図４Ｂは、蛍光活性化セルソーター（ＦＡＣＳ）によるＰＤ－Ｌ１の表面染色を示す。細胞を、ＤＭＳＯまたは指定濃度の化合物１で４８時間処理してから、ＰＤ－Ｌ１に対するＡＰＣ標識抗体（ｃｌｏｎｅ　２９Ｅ．１Ａ３．；ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を用いたＦＡＣＳ解析を利用して、ＰＤ－Ｌ１の細胞表面発現を検出した。ＦｌｏｗＪｏ　１０（Ｔｒｅｅｓｔａｒ，Ａｓｈｌａｎｄ，ＯＲ）を用いて、ＰＤ－Ｌ１陽性細胞の幾何平均を求めた。

【００１７】
【図５Ａ－５Ｂ】化合物１処理済みＫＡＲＰＡＳ－２９９細胞が、インビトロで、スーパー抗原（ＳＥＢ）で刺激したＰＢＭＣ由来Ｔ細胞により、ＩＬ－２（図５Ａ）及びＩＦＮγ（図５Ｂ）の産生を増加させること示す図である。ＫＡＲＰＡＳ－２９９細胞を、指定濃度のＤＭＳＯ（Ｄ）または化合物１で４８時間処理した。健康ドナー由来のＰＢＭＣを、２０ｎｇ／ｍｌのＳＥＢで、またはそれ無しで４８時間処理した。ＰＢＳで洗浄した後、ＰＢＭＣをがん細胞と共に２４時間インキュベートしてから、上清を回収し、ＭＳＤアッセイを用いてＩＬ－２及びＩＦＮγを測定した。図５Ｃは、ＰＢＭＣ培地で測定した、ＩＬ－８レベルに対する化合物１処理の効果を示す。ＰＢＭＣを全血から単離して、ＲＰＭＩ培地（１０％　ＦＢＳ添加）で培養した。ＰＢＭＣを、ミリリットルあたり１×１０^{6}で、１０ｃｍ^{2}の皿に播種した。ＰＢＭＣを、０．１％　ＤＭＳＯまたは０．５μＭ　化合物１で処理した。指定の時点に処理を記録した。ＰＢＭＣをペレット状にしてからウェスタンブロット法に用い、ＩＬ－８の解析用に１ｍＬの培地を採取した。製造業者の取扱説明書に従いＭｅｓｏｓｃａｌｅ　Ｖ－Ｐｌｅｘ　Ｈｕｍａｎ　ＩＬ－８キットを用いて、ＩＬ－８解析を実施した。化合物１は、別々の時点において、ＩＬ－８レベルを阻害するように示された。
【００１８】
【図６】ＬＯＸ－ＩＭＶＩ異種移植モデルにおける化合物１の抗腫瘍活性を示す図である。雌ＳＣＩＤマウスの右脇腹に、１×１０^{6}個のＬＯＸ－ＩＭＶＩ腫瘍細胞を接種した。治療開始時に、マウスを治療群（ｎ＝９匹／群）に無作為化した。腫瘍が約２４０ｍｍ^{3}となった１３日目に、試験薬による治療を開始した。
【００１９】
【図７】ＬＯＸ　ＩＭＶＩ異種移植モデルにおける化合物１の抗腫瘍活性を示す図である。雌重症複合免疫不全症（ＳＣＩＤ）マウスの右脇腹に、１×１０^{6}個のＬＯＸ－ＩＭＶＩ腫瘍細胞を接種した。治療開始時に、マウスを治療群（ｎ＝１０匹／群）に無作為化した。腫瘍が約３００ｍｍ^{3}となった１３日目に、試験薬による治療を開始した。パーセント阻害については、最終試験日に、溶媒対照と比較して算出し、治療群における対応する腫瘍容積の隣の括弧内に記載している。点線は、投与開始時の腫瘍容積である。
【００２０】
【図８】Ｃｏｌｏ　２０５異種移植モデルにおける化合物１の抗腫瘍活性を示す図である。雌ＳＣＩＤマウスの右脇腹に、２×１０^{6}個のＣｏｌｏ　２０５腫瘍細胞を接種した。治療開始時に、マウスを治療群（ｎ＝１０匹／群）に無作為化した。腫瘍が約１６０ｍｍ^{3}となった１０日目に、試験薬による治療を開始した。パーセント阻害については、最終試験日に、溶媒対照と比較して算出し、治療群における対応する腫瘍容積の隣の括弧内に記載している。点線は、投与開始時の腫瘍容積である。
【００２１】
【図９】Ｃｏｌｏ　２０５異種移植モデルにおける化合物１の抗腫瘍活性を示す図である。雌ＳＣＩＤマウスの右脇腹に、２×１０^{6}個のＣｏｌｏ　２０５腫瘍細胞を接種した。治療開始時に、マウスを治療群（ｎ＝１０匹／群）に無作為化した。腫瘍が約１３０または１６０ｍｍ^{3}となった１０日目に、試験薬による治療を開始した。パーセント阻害については、最終試験日に、溶媒対照と比較して算出し、治療群における対応する腫瘍容積の隣の括弧内に記載している。点線は、投与開始時の腫瘍容積である。
【００２２】
【図１０Ａ－１０Ｂ】ＰＤＸ１４６異種移植モデルにおける化合物１の抗腫瘍活性を示す図である。雌ＮＳＧマウスの右脇腹に、細胞スラリー中の２５μｇのＰＤＸ１４６腫瘍を接種した。治療開始時に、マウスを治療群（ｎ＝８～１０匹／群）に無作為化した。腫瘍が約１００～１１０ｍｍ^{3}となった１９日目に、試験薬による治療を開始した。図１０Ａは、時間の関数としての腫瘍容積を示す。図１０Ｂは、最終試験日、４０日目における個々の腫瘍容積を示す。パーセント阻害については、最終試験日に、溶媒対照と比較して算出し、治療群における対応する腫瘍容積の隣の括弧内に記載している。点線は、投与開始

時の腫瘍容積である。Ｃａｍｐ　＝　カンプトサール。

【００２３】

【図１１】ＰＤＸ１４６異種移植モデルにおける連続的な化合物１治療による腫瘍増殖遅延を示す図である。雌ＮＳＧマウスの右脇腹に、細胞スラリー中の２５μｇのＰＤＸ１４６腫瘍を接種した。治療開始時に、マウスを治療群（ｎ＝８～１０匹／群）に無作為化した。腫瘍が約１００～１１０ｍｍ^{3}となった１６日目に、試験薬による治療を開始した。黒色の点線は投与開始時の腫瘍容積であり、赤色の点線は、溶媒対照群終了時の４３日目における腫瘍容積である。

【００２４】

【図１２Ａ－１２Ｄ】化合物１の単回用量が、ＰＤＸ１４６異種移植モデルにおけるＭＡＰＫシグナル伝達経路、Ｗｎｔシグナル伝達経路及びＨｉｐｐｏシグナル伝達経路のバイオマーカーを阻害することを示す図である（化合物１で治療したＰＤＸ１４６腫瘍におけるＭＡＰＫ経路、Ｗｎｔ経路及びＨｉｐｐｏ経路の調節）。投与後の指定の時点において、ＰＤＸ１４６腫瘍から抽出したＲＮＡに対し、ｑＲＴ－ＰＣＲアッセイを実施した。データは、平均±ＳＥＭとして表す。Ｐ値は、ダネットの事後解析を用いたｏｎｅ－ｗａｙ ＡＮＯＶＡから導く。

【００２５】

【図１３Ａ－１３Ｄ】化合物１が単回用量投与後に、ＰＤＸ１４６腫瘍におけるＭＡＰＫシグナル伝達経路、Ｗｎｔシグナル伝達経路及びＨｉｐｐｏシグナル伝達経路のバイオマーカーを阻害することを示す図である（化合物１で治療したＰＤＸ１４６腫瘍におけるＭＡＰＫ経路、Ｗｎｔ経路及びＨｉｐｐｏ経路の調節）。投与後の指定の時点において、ＰＤＸ１４６腫瘍から抽出したＲＮＡに対し、ｑＲＴ－ＰＣＲアッセイを実施した。ＹＡＰのデータは、５ｍｇ／ｋｇ治療群由来腫瘍のウェスタンブロット解析から作成し、ＹＡＰタンパク質発現とβ－アクチンタンパク質発現の比率として表す。データは、平均±ＳＥＭとして表す。Ｐ値は、ダネットの事後解析を用いたｏｎｅ－ｗａｙ　ＡＮＯＶＡから導く。

【００２６】

【図１４Ａ－１４Ｄ】リン酸化ＲＳＫ（ｐＲＳＫ）及びリン酸化ＥＲＫ（ｐＥＲＫ）のタンパク質レベル（ＭＡＰＫシグナル伝達経路のバイオマーカー）が、化合物１の単回用量投与により調節されたことを示す図である。投与後の指定の時点において、ＰＤＸ１４６腫瘍から抽出したタンパク質に対し、ウェスタンブロット（ｐＲＳＫ）アッセイまたはＭｅｓｏｓｃａｌｅ（ｐＥＲＫ）アッセイを実施した。リン酸化ＲＳＫのデータは、溶媒対照の％として表す。リン酸化ＥＲＫのデータは、平均±ＳＥＭとして表す。

【００２７】

【図１５Ａ－１５Ｂ】β－カテニン変異ＳＷ４８結腸直腸異種移植モデルにおける化合物１の抗腫瘍活性を示す図である。雌ＳＣＩＤマウスの右脇腹に、２×１０^{6}個のＳＷ４８腫瘍細胞を接種した。治療開始時に、マウスを治療群（ｎ＝１０匹／群）に無作為化した。腫瘍が約１１０及び１０５ｍｍ^{3}となった１０日目に、試験薬による治療を開始した（それぞれ図１５Ａ及び図１５Ｂ）。黒色の点線は、投与開始時の腫瘍容積である。左側のグラフは用量反応試験である（グラフＡ）。図１５Ｂは、動物が試験期間中にわたり薬剤を投与され続けた無増悪期間試験を示す（グラフＢ）。点線は、溶媒対照群終了時の２８日目における腫瘍容積である。

【００２８】

【図１６】同所性Ｈｅｐ３Ｂ２．１－７肝細胞癌異種移植における抗腫瘍活性を示す図である。雌ＳＣＩＤマウスに、動物あたり２×１０^{6}個のＨｅｐ３Ｂ２．１－７腫瘍細胞を同所接種した。接種の７日後に、体重及び開始した治療に基づいて、動物を治療群に無作為化した（試験０日目）。サテライト群の割合評価を行うことにより、動物の１００％に肝臓内腫瘍の存在が確認された。化合物１を、２１日間にわたりＱＤ経口投与した。試験終了日に、腫瘍を取り出して重量を測定した。個々の腫瘍重量、及びそれぞれの群の平均腫瘍重量±ＳＥＭをプロットする。パーセント阻害については、溶媒対照と比較して算出

し、治療群における対応する腫瘍重量上に記載している。Ｐ値は、ダネットの事後解析を用いたｏｎｅ－ｗａｙ　ＡＮＯＶＡから導く。＊＊＊　＝　ｐ＜０．００１。化合物１は、溶媒対照と比較して、統計上有意な腫瘍重量低下を示した。

【００２９】

【図１７】Ｃ－Ｍｅｔ増幅肝細胞癌患者由来異種移植モデルＬＩ０６１２における化合物１の抗腫瘍活性を示す図である。雌ＳＣＩＤマウスの右脇腹に、肝細胞癌ＰＤＸモデルＬＩ０６１２腫瘍断片（直径２～４ｍｍ）を接種した。治療開始時に、マウスを治療群（ｎ＝１０匹／群）に無作為化した。腫瘍が約１５０ｍｍ^{3}となった１８日目に、試験薬による治療を開始した。溶媒対照群及び化合物１治療群の腫瘍増殖は、投与期間中にわたり進行した。化合物１投与における増殖動態に変化が認められ、３０ｍｇ／ｋｇの治療に有意な腫瘍増殖抑制（ＴＧＩ）（溶媒対照と比較して、ｐ＝０．０３８）がもたらされることになった。

【００３０】

【図１８】β－カテニン変異を有する細胞株の、化合物１処理に対する感受性を示す図である（変異β－カテニンを有する細胞株が通常、化合物１処理により影響を受けやすいということを示している）。

【００３１】

【図１９Ａ－１９Ｅ】化合物１による処理に対する細胞株の感受性及び耐性を示す図である。図１９Ａ～図１９Ｃは、ＢＲＡＦ変異及びＣＴＮＮＢ１変異を有する細胞株が、野生型のＢＲＡＦ及びＣＴＮＮＢ１を有する細胞株と比較して、化合物１による処理により影響を受けやすいということを示す。図１９Ｄ及び図１９Ｅは、ＲＢ及びＰＩ３Ｋ／ＰＴＥＮ経路に変異を有する細胞株が、インビトロで、化合物１処理に対する耐性に関連していることを示す。

【００３２】

【図２０】化合物１が、ＢＲＡＦ及びＣＴＮＮＢ１変異細胞株ＳＷ４８におけるＭＡＰＫ、β－カテニン及びＹＡＰを調節することを示す図である。

【００３３】

【図２１Ａ－２１Ｂ】化合物１が、ＢＲＡＦ及びＣＴＮＮＢ１変異細胞株ＳＷ４８におけるＭＡＰＫ、β－カテニン及びＹＡＰにより制御される標的遺伝子発現を調節することを示す図である。

【００３４】

【図２２】化合物１が、ヒト気管支上皮細胞においてＡｘｉｎ２発現を阻害することを示す図である。２４時間時点の遺伝子発現を測定した。

【００３５】

【図２３Ａ－２３Ｄ】化合物１が、ＭＥＫ阻害剤（トラメチニブ）及びＥＲＫ阻害剤（ＧＤＣ０９９４）より高いレベルで、β－カテニン変異細胞のコロニー形成を阻害することを示す図である。図２３Ａは、ＳＷ４８（ｃｏｌｏ）細胞のコロニー形成阻害を示す。図２３Ｂは、ＨＣＴ－１１６（ｃｏｌｏ）細胞のコロニー形成阻害を示す。図２３Ｃは、ＡＧＳ（胃）細胞のコロニー形成阻害を示す。図２３Ｄは、Ｈｅｐ３Ｂ（ＨＣＣ）細胞のコロニー形成阻害を示す。

【００３６】

【図２４】ＭＥＫ阻害剤トラメチニブに対する耐性を示すＡＧＳ細胞が、コロニー形成アッセイにおいて、化合物１の影響を受けやすいことを示す図である。

【００３７】

【図２５】化合物１及びトラメチニブで７２時間処理した８ｘＧＴＩＩＣ－ルシフェラーゼＷＩ３８　ＶＡ１３細胞におけるＴＥＡＤレポーター活性を示す図である。ＢｒｉｇｈｔＧｌｏルシフェラーゼアッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を用いて、ルシフェラーゼ活性を解析した。化合物１は、ＴＥＡＤレポーター活性を阻害した（２４時間アッセイにおいて＞１０μＭの平均ＩＣ５０、７２時間アッセイにおいて１．８５μＭの平均ＩＣ５０（３回の実験による累積データ））。生存能は、３回のアッセイにわたって、再現可能に、化合物

１の影響を受けなかった。トラメチニブは、２４時間または７２時間時点において、ＴＥＡＤレポーター活性を阻害しなかった。

【発明を実施するための形態】

【００３８】

定義

「アルキル基」とは、１～１０個の炭素原子、通常は１～８個の炭素、または、一部の実施形態では、１～６個、１～４個または２～６個の炭素原子を有する、飽和、部分的に飽和、または不飽和の直鎖または分枝鎖の非環式炭化水素のことである。代表的なアルキル基としては、－メチル、－エチル、－ｎ－プロピル、－ｎ－ブチル、－ｎ－ペンチル及び－ｎ－ヘキシルが挙げられ、更に、飽和分枝鎖アルキルとしては、－イソプロピル、－ｓｅｃ－ブチル、－イソブチル、－ｔｅｒｔ－ブチル、－イソペンチル、－ネオペンチル、－ｔｅｒｔ－ペンチル、－２－メチルペンチル、－３－メチルペンチル、－４－メチルペンチル、－２，３－ジメチルブチルなどが挙げられる。不飽和アルキル基の例としては、とりわけ、ビニル、アリール、－ＣＨ＝ＣＨ（ＣＨ３）、－ＣＨ＝Ｃ（ＣＨ３）２、－Ｃ（ＣＨ３）＝ＣＨ２、－Ｃ（ＣＨ３）＝ＣＨ（ＣＨ３）、－Ｃ（ＣＨ２ＣＨ３）＝ＣＨ２、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ（ＣＨ３）、－Ｃ≡Ｃ（ＣＨ２ＣＨ３）、－ＣＨ２Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨ２Ｃ≡Ｃ（ＣＨ３）及び－ＣＨ２Ｃ≡Ｃ（ＣＨ２ＣＨ３）が挙げられるがこれらに限定されない。アルキル基は、置換または非置換されていてもよい。本明細書に記載のアルキル基について「置換」されたと言う際、それらアルキル基は、本明細書で開示する代表的な化合物及び実施形態にみられるような任意の１個の置換基または複数の置換基に加えて、ハロゲン（クロロ、ヨード、ブロモまたはフルオロ）、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、チオール、チオエーテル、イミン、イミド、アミジン、グアニジン、エナミン、アミノカルボニル、アシルアミノ、ホスホネート、ホスフィン、チオカルボニル、スルフィニル、スルホン、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、尿素、ウレタン、オキシム、ヒドロキシルアミン、アルコキシアミン、アリールオキシアミン、アラルコキシアミン、Ｎ－オキシド、ヒドラジン、ヒドラジド、ヒドラゾン、アジド、イソシアネート、イソチオシアネート、シアネート、チオシアネート、Ｂ（ＯＨ）２、または、Ｏ（アルキル）アミノカルボニルで置換されてもよい。

【００３９】

「シクロアルキル」基とは、１～３個のアルキル基で任意選択的に置換されてもよい、単環、または、複数環からなる縮合環もしくは橋かけ環を有する３～１０個の炭素原子の飽和または部分的に飽和した環式アルキル基のことである。一部の実施形態において、シクロアルキル基が３～８つの員環を有するのに対し、その他の実施形態では、環炭素原子の数は、３～５個、３～６個、または、３～７個の範囲である。このようなシクロアルキル基としては、例として、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、シクロオクチル、１－メチルシクロプロピル、２－メチルシクロペンチル、２－メチルシクロオクチルなどの単環構造、または、１－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］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、アダマンチルなどの複数環構造もしくは橋かけ環構造が挙げられる。不飽和シクロアルキル基の例としては、とりわけ、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニルが挙げられる。シクロアルキル基は、置換または非置換されていてもよい。このような置換シクロアルキル基としては、例として、シクロヘキサノールなどが挙げられる。

【００４０】

「アリール」基とは、単環（例えば、フェニル）、または、複数環からなる縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する６～１４個の炭素原子の芳香族炭素環基のことである。一部の実施形態では、アリール基は、基の環部に６～１４個の炭素を含有し、その他の実施形態では、６～１２個の炭素原子を含有し、または更に、６～１０個の炭素原子を有する。特定のアリールとしては、フェニル、ビフェニル、ナフチルなどが挙げられ

る。アリール基は、置換または非置換されていてもよい。語句「アリール基」としてはまた、縮合環、例えば、縮合芳香族－脂肪族環系（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）などを含有する基が挙げられる。

【００４１】

「ヘテロアリール」基とは、芳香族複素環系内の環原子として１～４個のヘテロ原子を有するアリール環系（残りの原子は炭素原子）のことである。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、基の環部に３～６個の環原子を含有し、その他の実施形態では、６～９個の原子を含有し、または更に、６～１０個の原子を含有する。好適なヘテロ原子としては、酸素、硫黄及び窒素が挙げられる。特定の実施形態では、ヘテロアリール環系は、単環式または二環式である。非限定的例としては、例えば、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ベンズイソキサゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］イソキサゾリル）、チアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、インドリル（例えば、インドリル－２－オニルまたはイソインドリン－１－オニル）、アザインドリル（ピロロピリジルまたは１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジル）、インダゾリル、ベンズイミダゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル）、イミダゾピリジル（例えば、アザベンズイミダゾリルまたは１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジル）、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ベンゾトリアゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾリル）、ベンズオキサゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル）、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾロピリジル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル（例えば、３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オニル）、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、及びキナゾリニル基などの基が挙げられるがこれらに限定されない。

【００４２】

「ヘテロシクリル」とは、環炭素原子のうちの１～４個がＯ、Ｓ及びＮからなる群からなるヘテロ原子で独立して置換される、芳香族シクロアルキル（ヘテロアリールとも呼ばれる）または非芳香族シクロアルキルである。一部の実施形態において、ヘテロシクリル基が３～１０の員環を含むのに対し、その他のこのような基は、３～５つ、３～６つ、または、３～８つの員環を有する。ヘテロシクリルはまた、任意の環原子（すなわち、複素環の任意の炭素原子またはヘテロ原子）において、その他の基に結合してもよい。ヘテロシクロアルキル基は、置換または非置換されていてもよい。ヘテロシクリル基は、不飽和環系、部分的に飽和した環系及び飽和環系、例えば、イミダゾリル基、イミダゾリニル基及びイミダゾリジニル（例えば、イミダゾリジン－４－オンまたはイミダゾリジン－２，４－ジオニル）基などを包含する。語句ヘテロシクリルとしては、縮合した芳香族基及び非芳香族基、例えば、１－及び２－アミノテトラリン、ベンゾトリアゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル）、２，３－ジヒドロベンゾ［１，４］ジオキシニル、及び、ベンゾ［１，３］ジオキソリルなどを含む縮合環種を含む縮合環種が挙げられる。この語句としてはまた、ヘテロ原子を含有する橋かけ多環式環系、限定するわけではないが例えば、キヌクリジルが挙げられる。ヘテロシクリル基の代表例としては、アジリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、オキセタニル、ピロリジル、イミダゾリジニル（例えば、イミダゾリジン－４－オニルまたはイミダゾリジン－２，４－ジオニル）、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ジオキソリル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ベンズイソキサゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］イソキサゾリル）、チアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジル、ピペラジニル（例えば、ピペラジン－２－オニル）、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル（例えば、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル）、テトラヒドロチオピラニル、オキサチ

アニル、ジオキシル、ジチアニル、ピラニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル、ホモピペラジニル、キヌクリジル、インドリル（例えば、インドリル－２－オニルまたはイソインドリン－１－オニル）、インドリニル、イソインドリル、イソインドリニル、アザインドリル（ピロロピリジルまたは１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジル）、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾトリアゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリルまたは１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾル－２（３Ｈ）－オニル）、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジチイニル、ベンズオキサチイニル、ベンゾチアジニル、ベンズオキサゾリル（すなわち、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル）、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［１，３］ジオキソリル、ピラゾロピリジル（例えば、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジル）、イミダゾピリジル（例えば、アザベンズイミダゾリルまたは１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジル）、トリアゾロピリジル、イソオキサゾロピリジル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル（例えば、３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オニル）、キノリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プテリジニル、チアナフタレニル、ジヒドロベンゾチアジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンゾトリアゾリル、テトラヒドロピロロピリジル、テトラヒドロピラゾロピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル、テトラヒドロトリアゾロピリジル、テトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン、及びテトラヒドロキノリニル基が挙げられるがこれらに限定されない。代表的な非芳香族ヘテロシクリル基は、縮合芳香族基を含む縮合環種を含まない。非芳香族ヘテロシクリル基の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、ピロリジル、イミダゾリジニル（例えば、イミダゾリジン－４－オニルまたはイミダゾリジン－２，４－ジオニル）、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル（例えば、ピペラジン－２－オニル）、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル（例えば、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル）、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアニル、ジチアニル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル、ホモピペラジニル、キヌクリジル、またはテトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オンが挙げられる。代表的な置換ヘテロシクリル基は、以下に記載するような様々な置換基で、モノ置換されるかまたは２ヵ所以上置換されてもよく、限定するわけではないが例えば、ピリジル基またはモルホリニル基は、２－、３－、４－、５－もしくは－６置換されるかまたはジ置換されてもよい。

【００４３】

「シクロアルキルアルキル」基とは、式、－アルキル－シクロアルキルのラジカルのことである（式中、アルキル及びシクロアルキルは上で定義したとおり）。置換シクロアルキルアルキル基は、基のアルキル部分において、シクロアルキル部分において、または、アルキル部分とシクロアルキル部分の両方において置換されてもよい。代表的なシクロアルキルアルキル基としては、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルシクロペンチル、メチルシクロヘキシル、エチルシクロプロピル、エチルシクロブチル、エチルシクロペンチル、エチルシクロヘキシル、プロピルシクロペンチル、プロピルシクロヘキシルなどが挙げられるがこれらに限定されない。

【００４４】

「アラルキル」基とは、式、－アルキル－アリールのラジカルのことである（式中、アルキル及びアリールは上で定義したとおり）。置換アラルキル基は、基のアルキル部分において、アリール部分において、または、アルキル部分とアリール部分の両方において置換されてもよい。代表的なアラルキル基としては、ベンジル基及びフェネチル基、ならびに

、４－エチル－インダニルなどの縮合（シクロアルキルアリール）アルキル基が挙げられるがこれらに限定されない。

【００４５】

「ヘテロシクリルアルキル」基とは、式、－アルキル－ヘテロシクリルのラジカルのことである（式中、アルキル及びヘテロシクリルは上で定義したとおり）。置換ヘテロシクリルアルキル基は、基のアルキル部分において、ヘテロシクリル部分において、または、アルキル部分とヘテロシクリル部分の両方において置換されてもよい。代表的なヘテロシクリルアルキル基としては、４－エチル－モルホリニル、４－プロピルモルホリニル、フラン－２－イルメチル、フラン－３－イルメチル、ピリジン－３－イルメチル、テトラヒドロフラン－２－イルエチル、及びインドール－２－イルプロピルが挙げられるがこれらに限定されない。

【００４６】

「ハロゲン」とは、クロロ、ヨード、ブロモまたはフルオロのことである。

【００４７】

「ヒドロキシアルキル」基とは、１個または複数個のヒドロキシ基で置換された本明細書に記載のアルキル基のことである。

【００４８】

「アルコキシ」基とは、－Ｏ－（アルキル）のことである（式中、アルキルは本明細書で定義したとおり）。

【００４９】

「アルコキシアルキル」基とは、－（アルキル）－Ｏ－（アルキル）のことである（式中、アルキルは本明細書で定義したとおり）。

【００５０】

「アミン」基とは、式、－NH_2のラジカルのことである。

【００５１】

「ヒドロキシルアミン」基とは、式、－Ｎ（Ｒ＃）ＯＨまたは－ＮＨＯＨのラジカルのことである（式中、Ｒ＃は、本明細書で定義する置換または非置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロシクリル基またはヘテロシクリルアルキル基）。

【００５２】

「アルコキシアミン」基とは、式、－Ｎ（Ｒ＃）Ｏ－アルキルまたは－ＮＨＯ－アルキルのラジカルのことである（式中、Ｒ＃及びアルキルは本明細書で定義したとおり）。

【００５３】

「アリールオキシアミン」基とは、式、－Ｎ（Ｒ＃）Ｏ－アリールまたは－ＮＨＯ－アリールのラジカルのことである（式中、Ｒ＃及びアリールは本明細書で定義したとおり）。

【００５４】

「アラルコキシアミン」基とは、式、－Ｎ（Ｒ＃）Ｏ－アラルキルまたは－ＮＨＯ－アラルキルのラジカルのことである（式中、Ｒ＃及びアラルキルは本明細書で定義したとおり）。

【００５５】

「アルキルアミン」基とは、式、－ＮＨ－アルキルまたは－Ｎ（アルキル）$_2$のラジカルのことである（式中、それぞれのアルキルは独立して、本明細書で定義したとおり）。

【００５６】

「アミノカルボニル」基とは、式、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ＃）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｒ＃）または－Ｃ（＝Ｏ）NH_2のラジカルのことである（式中、それぞれのＲ＃は本明細書で定義したとおり）。

【００５７】

「アシルアミノ」基とは、式、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｒ＃）または－Ｎ（アルキル）Ｃ（＝Ｏ）（Ｒ＃）のラジカルのことである（式中、それぞれのアルキル及びＲ＃は独立して、本明細書で定義したとおり）。

【００５８】
「Ｏ（アルキル）アミノカルボニル」基とは、式、－Ｏ（アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ＃）２、－Ｏ（アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｒ＃）または－Ｏ（アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ２のラジカルのことである（式中、それぞれのＲ＃及びアルキルは独立して本明細書で定義したとおり）。
【００５９】
「Ｎ－オキシド」基とは、式、－Ｎ＋－Ｏ－のラジカルのことである。
【００６０】
「カルボキシ」基とは、式、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨのラジカルのことである。
【００６１】
「ケトン」基とは、式、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｒ＃）のラジカルのことである（式中、Ｒ＃は本明細書で定義したとおり）。
【００６２】
「アルデヒド」基とは、式、－ＣＨ（＝Ｏ）のラジカルのことである。
【００６３】
「エステル」基とは、式、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｒ＃）または－ＯＣ（＝Ｏ）（Ｒ＃）のラジカルのことである（式中、Ｒ＃は本明細書で定義したとおり）。
【００６４】
「尿素」基とは、式、－Ｎ（アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ＃）２、－Ｎ（アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｒ＃）、－Ｎ（アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ２、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ＃）２、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｒ＃）または－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ２＃のラジカルのことである（式中、それぞれのアルキル及びＲ＃は独立して、本明細書で定義したとおり）。
【００６５】
「イミン」基とは、式、－Ｎ＝Ｃ（Ｒ＃）２または－Ｃ（Ｒ＃）＝Ｎ（Ｒ＃）のラジカルのことである（式中、それぞれのＲ＃は独立して、本明細書で定義したとおり）。
【００６６】
「イミド」基とは、式、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ＃）Ｃ（＝Ｏ）（Ｒ＃）または－Ｎ（（Ｃ＝Ｏ）（Ｒ＃））２のラジカルのことである（式中、それぞれのＲ＃は独立して、本明細書で定義したとおり）。
【００６７】
「ウレタン」基とは、式、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ＃）２、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｒ＃）、－Ｎ（Ｒ＃）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｒ＃）または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（Ｒ＃）のラジカルのことである（式中、それぞれのＲ＃は独立して、本明細書で定義したとおり）。
【００６８】
「アミジン」基とは、式、－Ｃ（＝Ｎ（Ｒ＃））Ｎ（Ｒ＃）２、－Ｃ（＝Ｎ（Ｒ＃））ＮＨ（Ｒ＃）、－Ｃ（＝Ｎ（Ｒ＃））ＮＨ２、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ＃）２、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ（Ｒ＃）、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ２、－Ｎ＝Ｃ（Ｒ＃）Ｎ（Ｒ＃）２、－Ｎ＝Ｃ（Ｒ＃）ＮＨ（Ｒ＃）、－Ｎ＝Ｃ（Ｒ＃）ＮＨ２、－Ｎ（Ｒ＃）Ｃ（Ｒ＃）＝Ｎ（Ｒ＃）、－ＮＨＣ（Ｒ＃）＝Ｎ（Ｒ＃）、－Ｎ（Ｒ＃）Ｃ（Ｒ＃）＝ＮＨまたは－ＮＨＣ（Ｒ＃）＝ＮＨのラジカルのことである（式中、それぞれのＲ＃は独立して、本明細書で定義したとおり）。
【００６９】
「グアニジン」基とは、式、－Ｎ（Ｒ＃）Ｃ（＝Ｎ（Ｒ＃））Ｎ（Ｒ＃）２、－ＮＨＣ（＝Ｎ（Ｒ＃））Ｎ（Ｒ＃）２、－Ｎ（Ｒ＃）Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ＃）２、－Ｎ（Ｒ＃）Ｃ（＝Ｎ（Ｒ＃））ＮＨ（Ｒ＃）、－Ｎ（Ｒ＃）Ｃ（＝Ｎ（Ｒ＃））ＮＨ２、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ＃）２、－ＮＨＣ（＝Ｎ（Ｒ＃））ＮＨ（Ｒ＃）、－ＮＨＣ（＝Ｎ（Ｒ＃））ＮＨ２、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ（Ｒ＃）、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ２、－Ｎ＝Ｃ（Ｎ（Ｒ＃）２）２、－Ｎ＝Ｃ（ＮＨ（Ｒ＃））２または－Ｎ＝Ｃ（ＮＨ２）２のラジカルのことである（式中、それぞれのＲ＃は独立して、本明細書で定義したとおり）。
【００７０】

「エナミン」基とは、式、－Ｎ（Ｒ＃）Ｃ（Ｒ＃）＝Ｃ（Ｒ＃）$_2$、－ＮＨＣ（Ｒ＃）＝Ｃ（Ｒ＃）$_2$、－Ｃ（Ｎ（Ｒ＃）$_2$）＝Ｃ（Ｒ＃）$_2$、－Ｃ（ＮＨ（Ｒ＃））＝Ｃ（Ｒ＃）$_2$、－Ｃ（ＮＨ$_2$）＝Ｃ（Ｒ＃）$_2$、－Ｃ（Ｒ＃）＝Ｃ（Ｒ＃）（Ｎ（Ｒ＃）$_2$）、－Ｃ（Ｒ＃）＝Ｃ（Ｒ＃）（ＮＨ（Ｒ＃））または－Ｃ（Ｒ＃）＝Ｃ（Ｒ＃）（ＮＨ$_2$）のラジカルのことである（式中、それぞれのＲ＃は独立して、本明細書で定義したとおり）。

【００７１】

「オキシム」基とは、式、－Ｃ（＝ＮＯ（Ｒ＃））（Ｒ＃）、－Ｃ（＝ＮＯＨ）（Ｒ＃）、－ＣＨ（＝ＮＯ（Ｒ＃））または－ＣＨ（＝ＮＯＨ）のラジカルのことである（式中、それぞれのＲ＃は独立して、本明細書で定義したとおり）。

【００７２】

「ヒドラジド」基とは、式、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ＃）Ｎ（Ｒ＃）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＮ（Ｒ＃）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ＃）ＮＨ（Ｒ＃）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ＃）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＮＨ（Ｒ＃）$_2$または－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$のラジカルのことである（式中、それぞれのＲ＃は独立して、本明細書で定義したとおり）。

【００７３】

「ヒドラジン」基とは、式、－Ｎ（Ｒ＃）Ｎ（Ｒ＃）$_2$、－ＮＨＮ（Ｒ＃）$_2$、－Ｎ（Ｒ＃）ＮＨ（Ｒ＃）、－Ｎ（Ｒ＃）ＮＨ$_2$、－ＮＨＮＨ（Ｒ＃）$_2$または－ＮＨＮＨ$_2$のラジカルのことである（式中、それぞれのＲ＃は独立して、本明細書で定義したとおり）。

【００７４】

「ヒドラゾン」基とは、式、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（Ｒ＃）$_2$）（Ｒ＃）$_2$、－Ｃ（＝Ｎ－ＮＨ（Ｒ＃））（Ｒ＃）$_2$、－Ｃ（＝Ｎ－ＮＨ$_2$）（Ｒ＃）$_2$、－Ｎ（Ｒ＃）（Ｎ＝Ｃ（Ｒ＃）$_2$）または－ＮＨ（Ｎ＝Ｃ（Ｒ＃）$_2$）のラジカルのことである（式中、それぞれのＲ＃は独立して、本明細書で定義したとおり）。

【００７５】

「アジド」基とは、式、－Ｎ$_3$のラジカルのことである。

【００７６】

「イソシアネート」基とは、式、－Ｎ＝Ｃ＝Ｏのラジカルのことである。

【００７７】

「イソチオシアネート」基とは、式、－Ｎ＝Ｃ＝Ｓのラジカルのことである。

【００７８】

「シアネート」基とは、式、－ＯＣＮのラジカルのことである。

【００７９】

「チオシアネート」基とは、式、－ＳＣＮのラジカルのことである。

【００８０】

「チオエーテル」基とは、式、－Ｓ（Ｒ＃）のラジカルのことである（式中、Ｒ＃は本明細書で定義したとおり）。

【００８１】

「チオカルボニル」基とは、式、－Ｃ（＝Ｓ）（Ｒ＃）のラジカルのことである（式中、Ｒ＃は本明細書で定義したとおり）。

【００８２】

「スルフィニル」基とは、式、－Ｓ（＝Ｏ）（Ｒ＃）のラジカルのことである（式中、Ｒ＃は本明細書で定義したとおり）。

【００８３】

「スルホン」基とは、式、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（Ｒ＃）のラジカルのことである（式中、Ｒ＃は本明細書で定義したとおり）。

【００８４】

「スルホニルアミノ」基とは、式、－ＮＨＳＯ$_2$（Ｒ＃）または－Ｎ（アルキル）ＳＯ$_2$（Ｒ＃）のラジカルのことである（式中、それぞれのアルキル及びＲ＃は本明細書で定義したとおり）。

【００８５】

「スルホンアミド」基とは、式、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ＃）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ（Ｒ＃）または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$のラジカルのことである（式中、それぞれのＲ＃は独立して、本明細書で定義したとおり）。

【００８６】

「ホスホネート」基とは、式、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｏ（Ｒ＃））$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｏ（Ｒ＃））（Ｒ＃）または－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）（Ｒ＃）のラジカルのことである（式中、それぞれのＲ＃は独立して、本明細書で定義したとおり）。

【００８７】

「ホスフィン」基とは、式、－Ｐ（Ｒ＃）$_2$のラジカルのことである（式中、それぞれのＲ＃は独立して、本明細書で定義したとおり）。

【００８８】

本明細書に記載の基（アルキル基を除く）について「置換」されたと言う際、それらの基は、任意の好適な１個の置換基または複数の置換基で置換されてもよい。置換基の実例は、本明細書で開示する代表的な化合物及び実施形態にみられるような置換基に加えて、ハロゲン（クロロ、ヨード、ブロモまたはフルオロ）；アルキル；ヒドロキシル；アルコキシ；アルコキシアルキル；アミノ；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホネート；ホスフィン；チオカルボニル；スルフィニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；尿素；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；アリールオキシアミン；アラルコキシアミン；Ｎ－オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート；酸素（＝Ｏ）；Ｂ（ＯＨ）$_2$、Ｏ（アルキル）アミノカルボニル；シクロアルキル（単環式または縮合多環式もしくは非縮合多環式（例えば、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）であってもよい）、または、ヘテロシクリル（単環式または縮合多環式もしくは非縮合多環式（例えば、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチアジニル）であってもよい）；単環式または縮合多環式もしくは非縮合多環式のアリールまたはヘテロアリール（例えば、フェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフェニルまたはベンゾフラニル）アリールオキシ；アラルキルオキシ；ヘテロシクリルオキシ；及びヘテロシクリルアルコキシ；である。

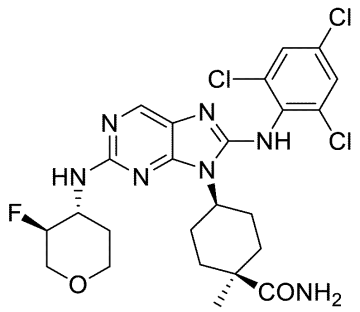
【００８９】

本明細書で使用する場合、用語「アミノプリン化合物」とは、式（Ｉ）の化合物に加えて、本明細書で提供する更なる実施形態のことを意味する。一実施形態では、「アミノプリン化合物」は、表１に記載の化合物である。一実施形態では、「アミノプリン化合物」は、化合物１の式を有する化合物である。用語「アミノプリン化合物」は、本明細書で提供する化合物の薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体分子及び立体異性体を含む。

【００９０】

「化合物１」とは、名称、シス－４－［２－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロオキサン－４－イル］アミノ｝－８－（２，４，６－トリクロロアニリノ）－９Ｈ－プリン－９－イル］－１－メチルシクロヘキサン－１－カルボキサミド、及び、別の名称、（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－８－（（２，４，６－トリクロロフェニル）アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミドを有する化合物（薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体分子及びその立体異性体を含む）、ならびに、以下に示す化合物（薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体分子及びその立体異性体を含む）のことを意味する。

【化１】



【００９１】
本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される塩（複数可）」とは、薬学的に許容される非毒性の酸または塩基（無機酸及び無機塩基、ならびに有機酸及び有機塩基を含む）から調製される塩のことを意味する。式（Ｉ）の化合物の薬学的に許容される好適な塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から形成される金属塩、または、リジン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（Ｎ－メチル－グルカミン）、及びプロカインから形成される有機塩が挙げられるがこれらに限定されない。好適な非毒性酸としては、無機酸及び有機酸、例えば、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクツロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、及びｐ－トルエンスルホン酸などが挙げられるがこれらに限定されない。特定の非毒性酸としては、塩酸、臭化水素酸、マレイン酸、リン酸、硫酸及びメタンスルホン酸が挙げられる。それゆえ、特定の塩の例としては、塩酸塩及びメシル酸塩が挙げられる。その他の塩については当該技術分野において周知であり、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ ｅｄｓ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｅａｓｔｏｎ ＰＡ（１９９０）、または、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，１９ｔｈ ｅｄｓ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｅａｓｔｏｎ ＰＡ（１９９５）を参照されたい。

【００９２】
本発明で使用する場合、また特に明記しない限り、用語「立体異性体」または「立体異性的に純粋」とは、アミノプリン化合物のその他の立体異性体を実質的に含まない、アミノプリン化合物の１種の立体異性体のことを意味する。例えば、１つのキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、その化合物の逆の光学異性体を実質的に含まない。２つのキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、その化合物のその他のジアステレオマーを実質的に含まない。立体異性的に純粋な化合物は通常、約８０重量％超の化合物の１種の立体異性体及び約２０重量％未満の化合物のその他の立体異性体、約９０重量％超の化合物の１種の立体異性体及び約１０重量％未満の化合物のその他の立体異性体、約９５重量％超の化合物の１種の立体異性体及び約５重量％未満の化合物のその他の立体異性体、または、約９７重量％超の化合物の１種の立体異性体及び約３重量％未満の化合物のその他の立体異性体を含む。アミノプリン化合物はキラル中心を有し得、ラセミ体、個々の光学異性体またはジアステレオマー、及びこれらの混合物として生じ得る。これらの組み合わせを含む全てのこのような異性体形態は、本明細書で開示する実施形態に含まれる。

【００９３】
このようなアミノプリン化合物の立体異性的に純粋な形態の使用に加えて、これら形態の

混合物の使用は、本明細書で開示する実施形態に包含される。例えば、特定アミノプリン化合物の等量または不等量の光学異性体を含む混合物を、本明細書で開示する方法及び組成物に使用してもよい。これらの異性体を非対称に合成してもよく、または、標準的な技術（キラルカラムまたはキラル分割剤など）を用いて分割してもよい。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓ，Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８１）；Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．Ｈ．，ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３３：２７２５（１９７７）；Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．Ｌ．，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ，ＮＹ，１９６２）；及び、Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．Ｈ．，Ｔａｂｌｅｓ ｏｆ Ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｏｐｔｉｃａｌ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ ｐ．２６８（Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ，Ｅｄ．，Ｕｎｉｖ．ｏｆ Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ，ＩＮ，１９７２）を参照されたい。

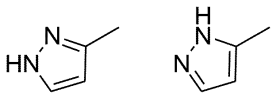
【００９４】

アミノプリン化合物が、Ｅ異性体及びＺ異性体またはこれらの混合物、ならびに、シス及びトランス異性体またはこれらの混合物を含み得るということもまた留意すべきである。特定の実施形態では、アミノプリン化合物は、Ｅ異性体またはＺ異性体のいずれかとして単離される。その他の実施形態では、アミノプリン化合物は、Ｅ異性体とＺ異性体の混合物である。

【００９５】

「互変異性体」とは、互いに平衡状態にある化合物の異性体形態のことを意味する。異性体形態の濃度は化合物がみつかる環境によって決まり、例えば、化合物が固体であるか、または、有機溶液または水溶液中に存在しているかどうかに応じて異なり得る。例えば、水溶液中において、ピラゾールは、以下の異性体形態

【化２】



（互いに互変異性体と呼ばれる）を示し得る。

【００９６】

当業者には容易に理解されるであろうが、多種多様な官能基及びその他構造体は互変異性を示し得、式（Ｉ）の化合物の全ての互変異性体は本発明の範囲内である。

【００９７】

アミノプリン化合物が１種または複数種の原子について不自然な比率の原子同位体を含有し得るということもまた留意すべきである。例えば、放射性同位体、例えば、三重水素（３Ｈ）、ヨウ素１２５（１２５Ｉ）、硫黄３５（３５Ｓ）または炭素１４（１４Ｃ）などで化合物を放射能標識してもよく、または、重水素（２Ｈ）、炭素１３（１３Ｃ）または窒素１５（１５Ｎ）などを利用して化合物を同位体的に濃縮してもよい。本明細書で使用する場合、「同位体分子」とは、同位体的に濃縮された化合物のことである。用語「同位体的に濃縮された」とは、原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する原子のことを意味する。「同位体的に濃縮された」とはまた、原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも１種の原子を含有する化合物のことを意味する。用語「同位体組成」とは、任意の原子において存在するそれぞれの同位体の量のことを意味する。放射能標識及び同位体的に濃縮された化合物は、治療薬、例えば、がん治療薬及び炎症治療薬、研究用試薬、例えば、結合アッセイ用試薬及び診断薬（例えば、インビボイメージング剤）として有用である。本明細書に記載のアミノプリン化合物における全ての同位体のバリエーションは、放射性であろうとなかろうと、本明細書で提供する実施形態の範囲内に包含されることを意図する。一部の実施形態では、アミノプリン化合物の同位体分子を提供し、

同位体分子は例えば、重水素、炭素１３または窒素１５で濃縮したアミノプリン化合物である。

【００９８】

本明細書で使用する場合、「治療すること」とは、障害、疾患もしくは病状の、または、障害、疾患もしくは病状に関連する１つまたは複数の症状の、全部または一部を緩和すること、これら症状の更なる進行または悪化を遅らせるまたは止めること、または、障害、疾患またはその病状の原因（複数可）を軽減または根絶させることを意味する。一実施形態では、障害とは、がん、特に、固形癌または血液癌のことである。一部の実施形態では、「治療すること」とは、がん（特に、固形癌または血液癌）またはがんに関連する症状の全部または一部を緩和すること、または、これら症状の更なる進行または悪化を遅らせるまたは止めることを意味する。

【００９９】

本明細書で使用する場合、「予防すること」とは、がん、特に、固形癌または血液癌の発症、再発または拡大の全部または一部を遅延及び／または排除するための方法、対象ががん、特に、固形癌または血液癌にかかることを防止するための方法、または、対象ががん、特に、固形癌または血液癌にかかるリスクを軽減するための方法を意味する。

【０１００】

アミノプリン化合物と関連させた用語「有効量」とは、本明細書で開示するがん（特に、固形癌または血液癌）またはその症状を治療または予防することが可能な量のことを意味する。有効量のアミノプリン化合物（例えば、医薬組成物中の）は所望の効果を発揮する濃度であってもよく、例えば、非経口投与の単位用量において、約０．００５ｍｇ／ｋｇ（対象の体重）～約１００ｍｇ／ｋｇ（患者の体重）であってもよい。当業者には明白であるが、本明細書で開示する有効量のアミノプリン化合物が治療する適応症の重症度に応じて変化し得ることが予想される。

【０１０１】

本明細書で使用する場合、用語「患者」及び「対象」としては、ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギまたはモルモットなどの動物を含むがこれらに限定されない動物が挙げられ、一実施形態では哺乳動物であり、別の実施形態ではヒトである。一実施形態では、対象は、がん（特に、固形癌または血液癌）またはその症状を有するまたは有するリスクのあるヒトである。一実施形態では、患者は、組織学的または細胞学的に確認された固形癌または血液癌を有するヒトであり、標準的な抗がん治療で進行した対象、標準的な抗がん治療に耐えることができない対象、または、標準的な抗がん治療が存在しない対象を含む。

【０１０２】

本発明で使用する場合、また特に明記しない限り、用語「がん」とは、通常は不規則な細胞増殖を特徴とする哺乳動物の生理学的状態のことを意味するまたは表す。がんの例としては、固形癌及び血液癌が挙げられる。一部の実施形態において、がんは原発性がんであり、その他の実施形態では、がんは転移がんである。

【０１０３】

本明細書で使用する場合、「固形癌」としては、膀胱癌（表在性膀胱癌を含むがこれらに限定されない）、乳癌（ｌｕｍｉｎａｌ　Ｂ型、ＥＲ＋、ＰＲ＋及びＨｅｒ２＋の乳癌を含むがこれらに限定されない）、中枢神経系癌（多形膠芽腫（ＧＢＭ）、神経膠腫、髄芽腫及び星状細胞腫を含むがこれらに限定されない）、結腸直腸癌、胃腸癌（胃癌、食道癌及び直腸癌を含むがこれらに限定されない）、内分泌腺癌（甲状腺癌及び副腎癌を含むがこれらに限定されない）、眼球癌（網膜芽細胞腫を含むがこれらに限定されない）、女性泌尿生殖器癌（胎盤、子宮、外陰部、卵巣、子宮頸部のがんを含むがこれらに限定されない）、頭頸部癌（咽頭、食道及び舌のがんを含むがこれらに限定されない）、肝臓癌、肺癌（非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）、粘膜表皮、気管支原性の扁平上皮細胞癌（ＳＱＣＣ、及び未分化／ＮＳＣＬＣ）を含むがこれらに限定されない）、皮膚癌（黒色腫及びＳＱＣＣを含むがこれらに限定されない）、軟組織癌（肉腫、ユーイ

ング肉腫及び横紋筋肉腫を含むがこれらに限定されない）、骨癌（肉腫、ユーイング肉腫及び骨肉腫を含むがこれらに限定されない）、扁平上皮細胞癌（肺癌、食道癌、子宮頸部癌及び頭頸部癌を含むがこれらに限定されない）、膵臓癌、腎臓癌（腎臓ウィルムス腫瘍及び腎細胞癌を含むがこれらに限定されない）、及び前立腺癌が挙げられるがこれらに限定されない。一実施形態では、固形癌は、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）ではない。一部の実施形態では、固形癌は、乳癌、結腸癌、肺癌または膀胱癌である。１つのこのような実施形態では、固形癌は表在性膀胱癌である。別の実施形態では、固形癌は肺扁平上皮癌である。更に別の実施形態では、固形癌はｌｕｍｉｎａｌ　Ｂ型乳癌である。

【０１０４】

本明細書で使用する場合、「血液癌」としては、白血病（急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性Ｔ細胞性白血病、Ｂ細胞前駆体白血病、急性前骨髄性白血病（ＡＰＭＬ）、形質細胞性白血病、骨髄単芽球性／Ｔ－ＡＬＬ、Ｂ骨髄単球性白血病、赤白血病及び急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を含むがこれらに限定されない）、リンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、バーキットリンパ腫（ＢＬ）、Ｂ細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、大細胞型免疫芽球性リンパ腫を含むがこれらに限定されない）、及び多発性骨髄腫が挙げられるがこれらに限定されない。

【０１０５】

がんに関しては、とりわけ、疾患進行の阻害、腫瘍増殖の阻害、原発性腫瘍の縮小、腫瘍関連症状の軽減、腫瘍分泌因子の阻害（腫瘍分泌ホルモン、例えば、カルチノイド症候群の一因となる腫瘍分泌ホルモンなどを含む）、原発性腫瘍または二次性腫瘍の出現の遅延、原発性腫瘍または二次性腫瘍の進行遅延、原発性腫瘍または二次性腫瘍の発生率低下、疾患二次作用における重篤さの遅延または低減、腫瘍増殖の停止及び腫瘍の退縮、無増悪期間（ＴＴＰ）の延長、無増悪生存期間（ＰＦＳ）の延長、全生存期間（ＯＳ）の延長により、阻害を評価してもよい。本明細書で使用する場合、ＯＳとは、治療開始から任意の原因による死亡までの期間のことを意味する。本明細書で使用する場合、ＴＴＰとは、治療開始から腫瘍増悪までの期間のことを意味する（ＴＴＰは死亡を含まない）。本明細書で使用する場合、ＰＦＳとは、治療開始から腫瘍増悪または死亡までの期間のことを意味する。一実施形態では、ＰＦＳ率は、カプランマイヤー推定量を用いて算出される。極端な場合、完全阻害は本明細書において予防または化学的予防と呼ばれる。この場合、用語「予防」は、臨床的に明白ながんの発症を全体的に予防すること、または、前臨床的に明白ながんステージを予防することのいずれかを含む。悪性細胞への形質転換を予防すること、または、前がん性細胞の悪性細胞への進行を停止または逆転させることもまた、この定義に包含されることを意味する。予防とは、がんを発症するリスクのある前がん性細胞における予防療法を含む。

【０１０６】

特定の実施形態では、以下に示す効果判定及びエンドポイントの定義を用いた、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）についての国際ワークショップ規準（ＩＷＣ）（Ｃｈｅｓｏｎ　ＢＤ，Ｐｆｉｓｔｎｅｒ　Ｂ，Ｊｕｗｅｉｄ，ＭＥ，ｅｔ．ａｌ．Ｒｅｖｉｓｅｄ　Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　Ｃｒｉｔｅｒｉａ　ｆｏｒ　Ｍａｌｉｇｎａｎｔ　Ｌｙｍｐｈｏｍａ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ：２００７：（２５）５７９－５８６を参照のこと）により、リンパ腫の治療を評価してもよい。

【表１】

効果判定	定義	結節塊	脾臓、肝臓	骨髄
ＣＲ	病変の全証拠の消失	（ａ）治療前においてＦＤＧ－ａｖｉｄまたはＰＥＴ陽性；ＰＥＴ陰性の場合、いかなるサイズの塊も許容 （ｂ）不安定なＦＤＧ－ａｖｉｄまたはＰＥＴ陰性；ＣＴでは正常サイズまで退縮	触知可能ではなく、小節は消失	反復生検において浸潤が消失；形態学により確定していない場合、免疫組織化学は陰性でなければならない
ＰＲ	測定可能な病変の退縮、及び新規部位がない	最大６点の最大主要塊のＳＰＤが≧５０％減少；その他の結節のサイズが拡大していない （ａ）治療前においてＦＤＧ－ａｖｉｄまたはＰＥＴ陽性；以前からの病変部位における１ヵ所または複数ヵ所のＰＥＴ陽性 （ｂ）不安定なＦＤＧ－ａｖｉｄまたはＰＥＴ陰性；ＣＴでは退縮	小節のＳＰＤが≧５０％減少（単一小節では最大横径）；肝臓または脾臓においてサイズが拡大していない	治療前において陽性である場合、無関係；細胞型は特定するべきである
ＳＤ	ＣＲ／ＰＲまたはＰＤとするには不十分	（ａ）治療前においてＦＤＧ－ａｖｉｄまたはＰＥＴ陽性；以前からの病変部位においてＰＥＴ陽性、及びＣＴまたはＰＥＴでは新規部位がない （ｂ）不安定なＦＤＧ－ａｖｉｄまたはＰＥＴ陰性；ＣＴでは以前からの病変のサイズに変化なし		

効果判定	定義	結節塊	脾臓、肝臓	骨髄
ＰＤまたは再発病変	任意の新病変、または以前からの病変部位のｎａｄｉｒから≧５０％の拡大	任意の軸が≧１．５ｃｍである新病変（複数可）の出現、２個以上の結節のＳＰＤが≧５０％増加 または以前から同定されていた短軸≧１ｃｍの結節の最大直径が≧５０％増加 治療前においてＦＤＧ－ａｖｉｄリンパ腫またはＰＥＴ陽性である場合、病変ＰＥＴ陽性	任意の以前からの病変におけるＳＰＤのｎａｄｉｒから≧５０％の増加	新規または再発性の浸潤

【０１０７】

略語：ＣＲ、完全寛解；ＦＤＧ、［１８Ｆ］フルオロデオキシグルコース；ＰＥＴ、陽電子放射断層撮影法；ＣＴ、コンピュータ断層撮影法；ＰＲ、部分寛解；ＳＰＤ、二方向積和；ＳＤ、安定；ＰＤ、進行。

【表２】

エンドポイント	患者	定義	測定
プライマリー 全生存期間	全て	任意の原因による死亡	試験開始時から
無増悪生存期間	全て	任意の原因による増悪または死亡	試験開始時から
セカンダリー 無イベント生存期間	全て	任意の原因による治療の失敗または死亡	試験開始時から
無増悪期間	全て	リンパ腫による無増悪期間または死亡	試験開始時から
無病生存期間	ＣＲの患者	リンパ腫または治療の急性毒性による無再発期間または死亡	効果判定の文書作成時から
奏効期間	ＣＲまたはＰＲの患者	無再発期間または無増悪期間	効果判定の文書作成時から
リンパ腫特異的生存期間	全て	リンパ腫による死亡までの期間	試験開始時から
次の治療までの期間	全て	新規治療までの期間	一次治療の終了

略語：ＣＲ：完全寛解；ＰＲ：部分寛解。

【０１０８】

一実施形態では、リンパ腫のエンドポイントは、臨床効果の根拠である。臨床効果は、生

活の質の向上、患者の症状の軽減、輸血条件、頻繁な感染、またはその他パラメータを反映してもよい。リンパ腫関連症状の無再発期間または無増悪期間もまた、このエンドポイントに用いることができる。

【０１０９】

特定の実施形態では、以下に示す効果判定及びエンドポイントの定義を用いた、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）についての国際ワークショップ規準（ＩＷＣ）（Ｃｈｅｓｏｎ ＢＤ，Ｐｆｉｓｔｎｅｒ Ｂ，Ｊｕｗｅｉｄ，ＭＥ，ｅｔ．ａｌ．Ｒｅｖｉｓｅｄ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ｍａｌｉｇｎａｎｔ Ｌｙｍｐｈｏｍａ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ：２００７：（２５）５７９－５８６を参照のこと）により、リンパ腫の治療を評価してもよい。

【表３】

効果判定	定義	結節塊	脾臓、肝臓	骨髄
ＣＲ	病変の全証拠の消失	（ａ）治療前においてＦＤＧ－ａｖｉｄまたはＰＥＴ陽性；ＰＥＴ陰性の場合、いかなるサイズの塊も許容（ｂ）不安定なＦＤＧ－ａｖｉｄまたはＰＥＴ陰性；ＣＴでは正常サイズまで退縮	触知可能ではなく、小節は消失	反復生検において浸潤が消失；形態学により確定していない場合、免疫組織化学は陰性でなければならない
ＰＲ	測定可能な病変の退縮、及び新規部位がない	最大６点の最大主要塊のＳＰＤが≧５０％減少；その他の結節のサイズが拡大していない（ａ）治療前においてＦＤＧ－ａｖｉｄまたはＰＥＴ陽性；以前からの病変部位における１ヵ所または複数ヵ所のＰＥＴ陽性（ｂ）不安定なＦＤＧ－ａｖｉｄまたはＰＥＴ陰性；ＣＴでは退縮	小節のＳＰＤが≧５０％減少（単一小節では最大横径）；肝臓または脾臓においてサイズが拡大していない	治療前において陽性である場合、無関係；細胞型は特定するべきである

効果判定	定義	結節塊	脾臓、肝臓	骨髄
ＳＤ	ＣＲ／ＰＲまたはＰＤとするには不十分	（ａ）治療前においてＦＤＧ－ａｖｉｄまたはＰＥＴ陽性；以前からの病変部位においてＰＥＴ陽性、及びＣＴまたはＰＥＴでは新規部位がない （ｂ）不安定なＦＤＧ－ａｖｉｄまたはＰＥＴ陰性；ＣＴでは以前からの病変のサイズに変化なし		
ＰＤまたは再発病変	任意の新病変、または以前からの病変部位のｎａｄｉｒから≧５０％の拡大	任意の軸が≧１．５ｃｍである新病変（複数可）の出現、２個以上の結節のＳＰＤが≧５０％増加 または以前から同定されていた短軸≧１ｃｍの結節の最大直径が≧５０％増加 治療前においてＦＤＧ－ａｖｉｄリンパ腫またはＰＥＴ陽性である場合、病変ＰＥＴ陽性	任意の以前からの病変におけるＳＰＤのｎａｄｉｒから≧５０％の増加	新規または再発性の浸潤

【０１１０】

略語：ＣＲ、完全寛解；ＦＤＧ、［１８Ｆ］フルオロデオキシグルコース；ＰＥＴ、陽電子放射断層撮影法；ＣＴ、コンピュータ断層撮影法；ＰＲ、部分寛解；ＳＰＤ、二方向積和；ＳＤ、安定；ＰＤ、進行。

【表４】

エンドポイント	患者	定義	測定
プライマリー全生存期間	全て	任意の原因による死亡	試験開始時から
無増悪生存期間	全て	任意の原因による増悪または死亡	試験開始時から
セカンダリー無イベント生存期間	全て	任意の原因による治療の失敗または死亡	試験開始時から
無増悪期間	全て	リンパ腫による無増悪期間または死亡	試験開始時から
無病生存期間	ＣＲの患者	リンパ腫または治療の急性毒性による無再発期間または死亡	効果判定の文書作成時から
奏効期間	ＣＲまたはＰＲの患者	無再発期間または無増悪期間	効果判定の文書作成時から
リンパ腫特異的生存期間	全て	リンパ腫による死亡までの期間	試験開始時から
次の治療までの期間	全て	新規治療までの期間	一次治療の終了

略語：ＣＲ：完全寛解；ＰＲ：部分寛解。

【０１１１】

一実施形態では、リンパ腫のエンドポイントは、臨床効果の根拠である。臨床効果は、生活の質の向上、もしくは患者の症状の軽減、輸血条件、頻繁な感染、またはその他パラメータを反映してもよい。リンパ腫関連症状の無再発期間または無増悪期間もまた、このエンドポイントに用いることができる。

【０１１２】

特定の実施形態では、ＣＬＬの国際ワークショップガイドライン、及び、特に以下に示す効果判定及びエンドポイントの定義を用いた、ＣＬＬの国際ワークショップガイドライン（Ｈａｌｌｅｋ Ｍ，Ｃｈｅｓｏｎ ＢＤ，Ｃａｔｏｖｓｋｙ Ｄ，ｅｔ ａｌ．Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｄｉａｇｎｏｓｉｓ ａｎｄ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｃｈｒｏｎｉｃ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ：ａ ｒｅｐｏｒｔ ｆｒｏｍ ｔｈｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｓｈｏｐ ｏｎ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｉｃ Ｌｅｕｋｅｍｉａ ｕｐｄａｔｉｎｇ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ－Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ １９９６ ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ．Ｂｌｏｏｄ，２００８；（１１１）１２：５４４６－５４５６を参照のこと）により、ＣＬＬの治療を評価してもよい。

【表５】

パラメータ	ＣＲ	ＰＲ	ＰＤ
Ａ群			
リンパ節症†	＞１．５ｃｍ無	≧５０％　縮小	≧５０％　拡大
肝腫大	無	≧５０％　縮小	≧５０％　拡大
脾腫	無	≧５０％　縮小	≧５０％　拡大
血液リンパ球	＜４０００／μＬ	ベースラインから≧５０％　減少	ベースラインから≧５０％増加
骨髄‡	正形成、リンパ球　＜３０％、Ｂ－リンパ小節無。低形成骨髄をＣＲｉと定義（５．１．６）	骨髄浸潤の５０％低下、またはＢ－リンパ小節	
Ｂ群			
血小板数	＞１００００００／μＬ	＞１００００００／μＬ、または、ベースラインから≧５０％増加	ベースラインから≧５０％減少、ＣＬＬに続発
ヘモグロビン	＞１１．０ｇ／ｄＬ	＞１１ｇ／ｄＬ、または、ベースラインから≧５０％　増加	ベースラインから＞２ｇ／ｄＬ　減少、ＣＬＬに続発
好中球‡	＞１５００／μＬ	＞１５００／μＬ、または、ベースラインから＞５０％　改善	

【０１１３】

Ａ群基準は腫瘍量を定義し、Ｂ群基準は造血系（または骨髄）の機能を定義する。ＣＲ（完全寛解）：基準の全てを満たさなければならず、かつ患者は疾患関連の全身症状を有していない必要がある；ＰＲ（部分寛解）：Ａ群基準の少なくとも２つに加えてＢ群基準の１つを満たさなければならない；ＳＤは、進行（ＰＤ）がなく、かつ少なくともＰＲとはなっていない；ＰＤ：上記Ａ群基準またはＢ群基準のうち少なくとも１つを満たさなければならない。複数のリンパ節の積和（臨床試験においてＣＴスキャンで評価、または、一般診療における理学的検査による）。これらのパラメータは、一定の効果判定分類とは無関係である。

【０１１４】

特定の実施形態では、以下に示す効果判定及びエンドポイントの定義を用いた、多発性骨髄腫の効果判定国際統一基準（ＩＵＲＣ）（Ｄｕｒｉｅ　ＢＧＭ，Ｈａｒｏｕｓｓｅａｕ　Ｊ－Ｌ，Ｍｉｇｕｅｌ　ＪＳ，ｅｔ　ａｌ．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　ｕｎｉｆｏｒｍ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ｃｒｉｔｅｒｉａ　ｆｏｒ　ｍｕｌｔｉｐｌｅ　ｍｙｅｌｏｍａ．Ｌｅｕｋｅｍｉａ，２００６；（１０）１０：１－７を参照のこと）により、多発性骨髄腫の治療を評価してもよい。

【表６】

効果判定の下位分類	効果判定基準[a]
ｓＣＲ	以下で定義するＣＲに加えて、 ＦＬＣ比が正常であり、かつ 免疫組織化学または免疫蛍光法[c]により骨髄[b]中にクローン性細胞がみつからないこと
ＣＲ	血清及び尿での免疫固定法が陰性であり、 いかなる軟組織にも形質細胞腫が認められず、かつ 骨髄[b]中の形質細胞が＜５％
ＶＧＰＲ	免疫固定法では血清及び尿にＭタンパク質が検出可能であるが、電気泳動では検出されない、または、血清Ｍタンパク質に９０％超の減少があるのに加え、尿Ｍタンパク質濃度が＜１００ｍｇ／２４時間である
ＰＲ	血清Ｍタンパク質が≧５０％減少し、かつ２４時間尿中のＭタンパク質が≧９０％だけ減少する、または、＜２００ｍｇ／２４時間まで減少する 血清及び尿のＭタンパク質が測定不能[d]である場合、Ｍタンパク質評価基準の代わりに、ｉｎｖｏｌｖｅｄ ＦＬＣ濃度とｕｎｉｎｖｏｌｖｅｄ ＦＬＣ濃度との間の差に≧５０％の減少が必要 血清及び尿のＭタンパク質が測定不能であり、血清遊離軽鎖アッセイもまた測定不能である場合、ベースラインにおける骨髄形質細胞の割合が≧３０％であったのならば、Ｍタンパク質の代わりに形質細胞の≧５０％の減少が必要 上記評価基準に加えて、ベースラインにおいて軟組織の形質細胞腫が存在する場合、そのサイズが≧５０％縮小することもまた必要
ＳＤ（効果判定の指標として用いることは推奨されない；疾患の安定性については、無増悪期間の概算を提供することにより最も好ましく示される）	ＣＲ、ＶＧＰＲ、ＰＲまたは進行の評価基準を満たしていない

【０１１５】

略語：ＣＲ、完全寛解；ＦＬＣ、遊離軽鎖；ＰＲ、部分寛解；ＳＤ、安定；ｓＣＲ、厳密完全寛解；ＶＧＰＲ、非常に良い部分寛解；[a]全ての効果判定分類には、任意の新規治療開始前において常に行われる２回の連続評価が必要；全ての分類において、Ｘ線撮影検査が実施されている場合、進行性病変または新規骨病変の証拠が認められていないことが必要。Ｘ線撮影検査は、これらの効果判定条件を満たす上で必要ではない；[b]骨髄の反復生検による確認は不要；[c]クローン性細胞の有／無は、κ／λ比に基づいている。免疫組織化学及び／または免疫蛍光法による異常なκ／λ比は、解析に最低１００個の形質細胞を必要とする。異常クローンの存在を反映する異常な比率は、＞４：１または＜１：２のκ／λである。[d]測定可能な病変は、以下の測定値のうちの少なくとも１つによって定義さ

れる：骨髄形質細胞≧３０％；血清Ｍタンパク質≧１ｇ／ｄｌ（≧１０ｇｍ／ｌ）［１０ｇ／ｌ］；尿Ｍタンパク質≧２００ｍｇ／２４時間；血清ＦＬＣアッセイ：ｉｎｖｏｌｖｅｄ　ＦＬＣ濃度≧１０ｍｇ／ｄｌ（≧１００ｍｇ／ｌ）；もたらされた血清ＦＬＣ比が異常。

【０１１６】

特定の実施形態では、がんの治療は、固形癌の効果判定基準（ＲＥＣＩＳＴ　１．１）（Ｔｈｅｒｅａｓｓｅ　Ｐ．，ｅｔ　ａｌ．Ｎｅｗ　Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ　ｔｏ　Ｅｖａｌｕａｔｅ　ｔｈｅ　Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ｔｏ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｉｎ　Ｓｏｌｉｄ　Ｔｕｍｏｒｓ．Ｊ．ｏｆ　ｔｈｅ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ；２０００；（９２）２０５－２１６、及びＥｉｓｅｎｈａｕｅｒ　Ｅ．Ａ．，Ｔｈｅｒａｓｓｅ　Ｐ．，Ｂｏｇａｅｒｔｓ　Ｊ．，ｅｔ　ａｌ．Ｎｅｗ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　ｃｒｉｔｅｒｉａ　ｉｎ　ｓｏｌｉｄ　ｔｕｍｏｕｒｓ：Ｒｅｖｉｓｅｄ　ＲＥＣＩＳＴ　ｇｕｉｄｅｌｉｎｅ（ｖｅｒｓｉｏｎ　１．１）．Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ；２００９；（４５）２２８－２４７を参照のこと）を用いて評価してもよい。新病変出現の有無を含む標的病変及び非標的病変の腫瘍効果の全ての可能な組み合わせによる総合効果について、以下に示す。

【表７】

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
ＣＲ	ＣＲ	無	ＣＲ
ＣＲ	不完全寛解／ＳＤ	無	ＰＲ
ＰＲ	ＰＤ以外	無	ＰＲ
ＳＤ	ＰＤ以外	無	ＳＤ
ＰＤ	いずれでもよい	有または無	ＰＤ
いずれでもよい	ＰＤ	有または無	ＰＤ
いずれでもよい	いずれでもよい	有	ＰＤ

ＣＲ　＝　完全寛解；ＰＲ　＝　部分寛解；ＳＤ　＝　安定；及びＰＤ　＝　進行。

【０１１７】

標的病変の評価に関すると、完全寛解（ＣＲ）とは、全標的病変が消失することであり、部分寛解（ＰＲ）とは、ベースライン時の合計最大直径を基準として、標的病変の最大直径の合計が少なくとも３０％減少することであり、進行（ＰＤ）とは、治療開始時からまたは１ヵ所または複数ヵ所の新病変の出現から記録している最小の合計最大直径を基準として、標的病変の最大直径の合計が少なくとも２０％増加することであり、また安定（ＳＤ）とは、治療開始時からの最小の合計最大直径を基準として、部分寛解とするには縮小が不十分であり、進行とするには増大が不十分であることである。

【０１１８】

非標的病変の評価に関すると、完全寛解（ＣＲ）とは、全非標的病変が消失すること及び腫瘍マーカーレベルが正常化することであり、不完全寛解／安定（ＳＤ）とは、１ヵ所または複数ヵ所の非標的病変（複数可）が残存すること及び／または腫瘍マーカーレベルが正常限界値を超えて維持されることであり、また進行（ＰＤ）とは、１ヵ所または複数ヵ所の新病変が出現すること及び／または現存する非標的病変が明らかに増悪することである。

【０１１９】

以下に記載する手順、慣習及び定義は、悪性神経膠腫の効果判定基準（Ｗｅｎ　Ｐ．，Ｍａｃｄｏｎａｌｄ，ＤＲ．，Ｒｅａｒｄｏｎ，ＤＡ．，ｅｔ　ａｌ．Ｕｐｄａｔｅｄ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　ｃｒｉｔｅｒｉａ　ｆｏｒ　ｈｉｇｈ－ｇｒａｄｅ　ｇｌｉｏｍａｓ：Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　ｉｎ　ｎｅｕｒｏ－ｏｎｃｏｌｏｇｙ　ｗｏｒｋｉｎｇ　ｇｒｏｕｐ．Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｏｎｃｏｌ　２０１０；２８：１９６３－１９７２）に関する神経腫瘍の効果判定（ＲＡＮＯ）ワーキンググループによる

勧告を実施するためのガイダンスを提供する。時点効果（ＴＰＲ）基準のためのＲＡＮＯ基準の主な変更点としては、グルココルチコイド投与量の変更を設定するための業務慣習を追加すること、及び、客観的な放射線評価に焦点をあてるために対象における臨床上の悪化要素を取り除くことを挙げることができる。ベースラインＭＲＩスキャンは、化合物治療の開始前または再開前の、術後休薬期間終了時に実施される評価と定義される。ベースラインＭＲＩは、完全寛解（ＣＲ）及び部分寛解（ＰＲ）を判定するための基準として用いられる。これに対して、ベースライン時またはその後の判定時のいずれかにおいて得た最小ＳＰＤ（垂直直径の積和）は、ｎａｄｉｒ評価と呼ばれ、進行を測定するための基準に利用されている。任意のプロトコル規定ＭＲＩスキャンの５日前において、対象は、グルココルチコイドの投与を受けないか、または、一定用量のグルココルチコイド投与を受ける。一定用量は、ＭＲＩスキャン前の５連続日における同一の１日量と定義される。ベースラインスキャン前の５日間において規定グルココルチコイド投与量が変化する場合、グルココルチコイドの使用には上記の基準を満たす新しいベースラインスキャンが必要となる。以下の定義が用いられる。

【０１２０】

測定可能な病変：測定可能な病変とは、二次元測定可能なコントラスト増強病変のことである。測定は、最大増強腫瘍直径（最大直径、ＬＤとしても周知）について行われる。同一の画像において最大垂直直径を測定する。二次元測定の十字線は交差するはずであり、これら直径の積を算出する。

【０１２１】

最小直径：セクションが５ｍｍ（１ｍｍのスキップを伴う）であるＴ１強調画像。測定可能な病変の最小ＬＤは、５ｍｍ×５ｍｍに設定される。標的病変の包含及び／または選定には、より大きな直径が必要となり得る。ベースライン後、測定の最小条件より小さくなった標的病変、または、もはや二次元測定の対象とならなくなった標的病変について、５ｍｍ未満のそれぞれの直径は、デフォルト値の５ｍｍと記録される。消失病変は、０ｍｍ×０ｍｍと記録される。

【０１２２】

多中心性病変：多中心性（連続ではない）とみなされる病変は、２ヶ所（またはそれ以上）の病変間に正常脳組織が介在している病変である。増強が離散的な病変である多中心性病変におけるアプローチは、包含基準を満たすそれぞれの増強病変を個別に測定することである。２ヶ所（またはそれ以上）の病変間に正常脳組織が存在しない場合、それらは同一病変とみなされる。

【０１２３】

測定不可能な病変：上で定義した測定可能な病変の基準を満たさない全ての病変は、測定不可能な病変に加えて、全ての非増強病変及びその他の真に測定不可能な病変とみなされる。測定不可能な病変としては、規定最小直径未満（すなわち、５ｍｍ×５ｍｍ未満）の増強病変、非増強病変（例えば、コントラスト後Ｔ１強調画像、Ｔ２強調画像または液体減衰反転回復（ＦＬＡＩＲ）画像にみられる）、出血性病変または大部分が嚢胞性または壊死性である病変、及び軟膜腫瘍が挙げられる。出血性病変は多くの場合、増強腫瘍と誤って解釈され得る固有のＴ１強調超強度を示す。この理由から、コントラスト前のＴ１強調画像を確認して、ベースラインまたはインターバルの亜急性出血を排除してもよい。

【０１２４】

ベースラインにおいて、病変は以下のように分類される。標的病変：それぞれが最低１０ｍｍ×５ｍｍの大きさの標的病変（対象の代表的な病変）として選択可能な最大５ヶ所の測定可能な病変、非標的病変：全ての測定不可能な病変（質量効果及びＴ２／ＦＬＡＩＲ所見を含む）、及び標的病変としては選択されない任意の測定可能な病変を含む、全てのその他病変。ベースラインにおいて、標的病変は、測定可能な病変の定義に記載のとおりに測定され、全ての標的病変のＳＰＤが決定する。全てのその他病変の存在は記録される。全ての治療後評価において、病変のベースライン分類（標的病変及び非標的病変）は維持され、病変は、一貫した方式で経時的に記録及び記載される（例えば、ソースドキュメ

ント及びｅＣＲＦに同一順序で記録される）。全ての測定可能な病変及び測定不可能な病変は、変化解釈上の難点を軽減するために、試験期間中、ベースライン時と同一の手法を用いて評価される必要がある（例えば、同一のＭＲＩスキャナまたは少なくとも同一の磁石強度で対象を撮影する必要がある）。それぞれの評価時において、標的病変を測定してＳＰＤを算出する。非標的病変は質的に評価され、新病変は、もしあるとすれば、個々に記録される。それぞれの評価時において、標的病変、非標的病変及び新病変の時点効果を測定する。たとえ病変の部分集合のみを評価する場合であったとしても、腫瘍増悪を立証することは可能である。しかしながら、増悪が観察されない限りにおいては、客観的な状態（安定、ＰＲまたはＣＲ）は、全ての病変が評価されたときにのみ決定可能となる。

【０１２５】

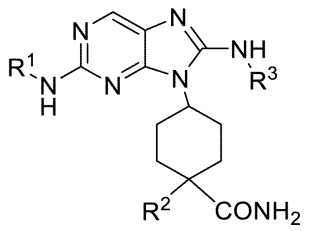
ＣＲ及びＰＲの総合的な時点効果の確定評価は、次回の計画評価時に行われるが、スキャンのインターバルが＜２８日間である場合、確定が行われない場合がある。最良効果（確定条件を含む）は、一連の時点から導かれる。

【０１２６】

アミノプリン化合物

本明細書では以下の式（Ｉ）、

【化３】



（Ｉ）

ならびに薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、光学異性体、及びその同位体分子を有する化合物を提供し、

式中、

Ｒ^{1}は、置換または非置換Ｃ１－８アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、または、置換または非置換の非芳香族ヘテロシクリルであり、

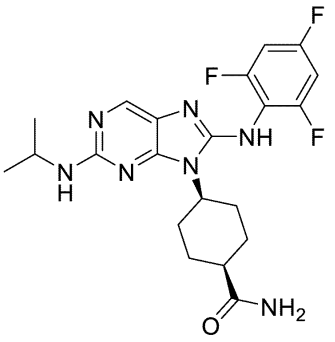
Ｒ^{2}は、Ｈ、または、置換または非置換Ｃ１－３アルキルであり、

Ｒ^{3}はフェニルであり、１個または複数個のハロゲンで置換され、任意選択的に、置換または非置換Ｃ１－３アルキル、ＣＮ及び－ＯＲ’から独立して選択される１個または複数個の置換基で更に置換され、式中、それぞれのＲ’は独立して、置換または非置換Ｃ$_{1}$－３アルキルである。

【０１２７】

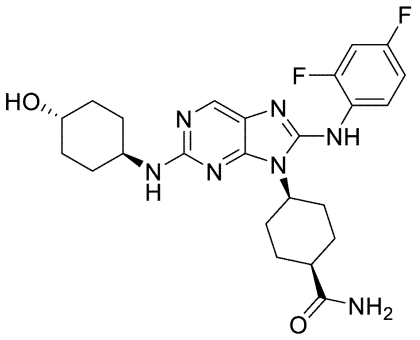
一部の実施形態では、化合物は、４－［２－［（１－メチルエチル）アミノ］－８－［（２，４，６－トリフルオロフェニル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル］－シス－シクロヘキサンカルボキサミド

【化４】



または４－［８－［（２，４－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－［（トランス－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル］－シス－シクロヘキサンカルボキサミド

【化５】

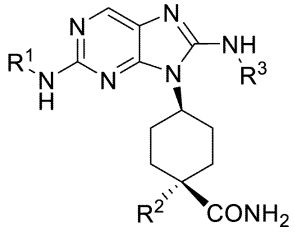


ではない。

【０１２８】

一実施形態では、化合物は、式（ＩＩ）

【化６】



（ＩＩ）

の化合物である。

【０１２９】

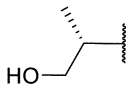
一部の実施形態または式（Ｉ）の化合物では、Ｒ１は、置換または非置換Ｃ１－８アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１は、置換または非置換メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、２－メチルペンチル、３－メチルペンチル、イソペンチルまたはネオペンチルである。一部の実施形態では、Ｒ１は、ハロゲン及びＯＲから独立して選択される１個または複数個の置換基で置換され、式中、それぞれのＲは独立して、Ｈ、または置換または非置換Ｃ１－３アルキルである。例えば、Ｒ１は、Ｆ、ＯＨ及びＯＣＨ３から独立して選択される１個または複数個の置換基で置換される。一部の実施形態では、Ｒ１は、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ＣＨ２ＣＨ２Ｆ、ＣＨ２ＣＨＦ２、Ｃ

Ｈ２ＣＦ３、ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）ＯＨ、ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）ＯＣＨ３、ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＯＨ、ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＯＣＨ３、ＣＨ２Ｃ（Ｆ２）ＣＨ２ＯＨ、ＣＨ２Ｃ（Ｆ２）ＣＨ２ＯＣＨ３、ＣＨ（ＣＦ３）ＣＨ２ＯＨ、ＣＨ（ＣＦ３）ＣＨ２ＯＣＨ３、ＣＨ（ＣＨ２ＯＨ）ＣＨ２ＣＨ３、ＣＨ（ＣＨ２ＯＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ３、ＣＨ２Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２ＯＨ、またはＣＨ２Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２ＯＣＨ３である。例えば、Ｒ１は、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ＣＨ２ＣＦ３、ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）ＯＨ、ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＯＨ、ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＯＣＨ３、ＣＨ２Ｃ（Ｆ２）ＣＨ２ＯＨ、ＣＨ（ＣＦ３）ＣＨ２ＯＨ、ＣＨ（ＣＨ２ＯＨ）ＣＨ２ＣＨ３、またはＣＨ２Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２ＯＨである。

【０１３０】

一実施形態では、Ｒ１は、イソプロピル、ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＯＨ、またはＣＨ（ＣＨ２ＯＨ）ＣＨ２ＣＨ３である。一部の実施形態では、Ｒ１は、（Ｓ）－２－プロパン－１－オール

【化７】

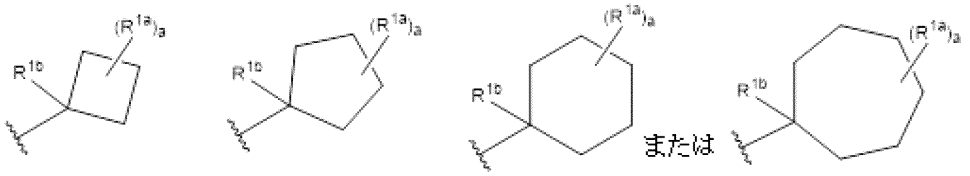


である。

【０１３１】

一部の実施形態では、Ｒ１は、置換または非置換シクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１は、置換または非置換シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルである。一部の実施形態では、Ｒ１は、ハロゲン、ＯＲ、ＳＯ２Ｒ’、置換または非置換Ｃ１－３アルキル、及び置換または非置換ヘテロシクリルから独立して選択される１個または複数個の置換基で置換され、式中、それぞれのＲは独立して、Ｈ、または置換または非置換Ｃ１－３アルキルであり、それぞれのＲ’は独立して、置換または非置換Ｃ１－３アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１は、Ｆ、ＯＨ、ＯＣＨ３、ＳＯ２ＣＨ３、メチル、及び置換または非置換５員環ヘテロシクリル、例えば、ピロリジンジオニルまたはオキサジアゾリルから独立して選択される１個または複数個の置換基で置換される。一部のその他の実施形態では、Ｒ１は、Ｆ、ＯＨ、ＯＣＨ３、ＳＯ２ＣＨ３、メチル、ピロリジンジオニル及びオキサジアゾリルから独立して選択される１個または複数個の置換基で任意選択的に置換されたシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルである。一部の実施形態では、Ｒ１は、

【化８】



であり、

式中、

それぞれのＲ１ａは独立して、Ｆ、ＯＨ、ＯＣＨ３、ＳＯ２ＣＨ３またはメチルであり、

Ｒ１ｂはＨまたはＣＨ３であり、

ａは０～４である。

【０１３２】

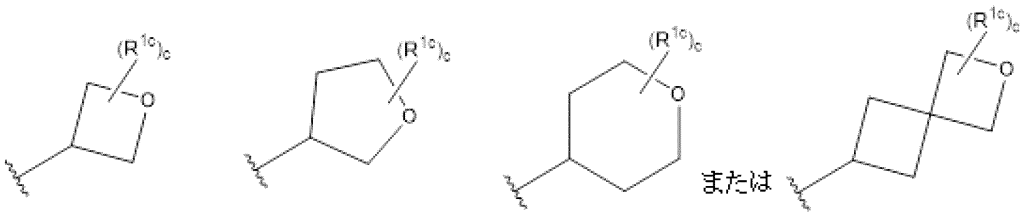
一部の実施形態では、Ｒ１は、置換または非置換シクロアルキルアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１は、置換または非置換（Ｃ１－３アルキル）－（Ｃ１－８シクロアルキル）であり、例えば、Ｒ１は、置換または非置換ＣＨ２－シクロプロピル、ＣＨ２－シ

クロブチル、ＣＨ２－シクロペンチル、ＣＨ２－シクロヘキシル、またはＣＨ２－シクロヘプチルである。一部の実施形態では、Ｒ１は、（Ｃ１－３アルキル）ＯＲまたはＯＲから独立して選択される１個または複数個の置換基で置換され、式中、それぞれのＲは独立して、Ｈ、または置換または非置換Ｃ１－３アルキルである。例えば、Ｒ１は、１個または複数個のＣＨ２ＯＨまたはＯＨで任意選択的に置換されたＣＨ２－シクロプロピル、ＣＨ２－シクロブチル、ＣＨ２－シクロペンチル、またはＣＨ２－シクロヘキシルである。

【０１３３】

一部の実施形態では、Ｒ１は、置換または非置換非芳香族ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｒ１は、置換または非置換オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロ－チオピランジオキシド、ピペリジル、オキセパニルまたはオキサスピロヘプチルである。一部の実施形態では、Ｒ１は、ハロゲン、ＯＲ、ＳＯ２Ｒ４、Ｃ（＝Ｏ）Ｒ５、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ６、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲＲ７、置換または非置換Ｃ１－３アルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換またはアルキルアリールから独立して選択される１個または複数個の置換基で置換され、式中、それぞれのＲは独立して、Ｈ、または置換または非置換Ｃ１－３アルキルであり、Ｒ４は、置換または非置換Ｃ１－３アルキル、または置換または非置換アリールであり、Ｒ５は、置換または非置換Ｃ１－３アルキルであり、Ｒ６は、置換または非置換Ｃ１－６アルキルであり、Ｒ７は、置換または非置換Ｃ１－３アルキル、または置換または非置換アリールである。例えば、Ｒ１は、Ｆ、ＯＨ、ＳＯ２ＣＨ３、ＳＯ２－トシル、Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ３、Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル、Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－イソプロピル、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ３、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－フェニル、メチル、エチル、イソプロピル、ＣＨ２ＯＨ、フェニル、ピリジルまたはベンジルから独立して選択される１個または複数個の置換基で任意選択的に置換されたオキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロ－チオピランジオキシド、ピペリジル、オキセパニルまたはオキサスピロヘプチルである。一実施形態では、Ｒ１は、

【化９】



であり、

式中、各Ｒ１ｃは独立して、Ｆ、ＯＨ、メチルまたはＣＨ２ＯＨであり、

ｃは０～３である。

【０１３４】

一部のこのような実施形態では、Ｒ１ｃはＦまたはメチルであり、ｃは１または２である。

【０１３５】

式（Ｉ）の化合物の一部の実施形態では、Ｒ２はＨである。その他の実施形態では、Ｒ２はＣＨ３である。

【０１３６】

式（Ｉ）の化合物の一部の実施形態では、Ｒ３は、オルト－ハロゲン置換フェニルである。一実施形態では、Ｒ３は、ｏ－フルオロまたはｏ－クロロ置換フェニルである。一部の実施形態では、フェニルは更にパラ置換され、例えば、フェニルは、ｐ－クロロ、ｐ－ブロモ、ｐ－フルオロ、ｐ－ＣＮ、ｐ－メチル、ｐ－ＣＦ３またはｐ－ＯＣＨ３で更に置換される。その他の実施形態では、Ｒ３はパラ－ハロゲン置換フェニルである。一部の実施形態では、Ｒ３は、ｐ－フルオロまたはｐ－クロロ置換フェニルである。一部の実施形態では、フェニルは更にオルト置換され、例えば、フェニルは、ｏ－クロロ、ｏ－フルオロ

またはｏ－メチルで更に置換される。その他の実施形態では、Ｒ３はパラ－ＣＮ置換フェニルである。一部の実施形態では、フェニルは更にオルト置換され、例えば、フェニルは、ｏ－クロロまたはｏ－フルオロで更に置換される。更にその他の実施形態では、Ｒ３は、オルト、オルト－ジハロゲン置換フェニルである。一実施形態では、Ｒ３は、ｏ，ｏ－ジフルオロまたはｏ，ｏ－ジクロロ置換フェニルである。一部の実施形態では、フェニルは更にパラ置換され、例えば、フェニルは、ｐ－クロロ、ｐ－ブロモ、ｐ－フルオロ、ｐ－ＣＮ、ｐ－メチル、ｐ－ＣＦ３またはｐ－ＯＣＨ３で更に置換される。更にその他の実施形態では、Ｒ３は、オルト、パラ－ジハロゲン置換フェニルである。一実施形態では、Ｒ３は、ｏ，ｐ－ジフルオロ置換フェニルまたはｏ，ｐ－ジクロロ置換フェニルである。一部の実施形態では、フェニルは更にオルト置換され、例えば、フェニルは、ｏ－クロロ、ｏ－フルオロまたはｏ－メチルで更に置換される。更にその他の実施形態では、Ｒ３は、２，４，６－トリハロゲン置換フェニルである。一実施形態では、Ｒ３は、２，４，６－トリフルオロ置換フェニル、４－クロロ－２，６－ジフルオロ置換フェニル、または２，４，６－トリクロロ置換フェニルである。更に別の実施形態では、Ｒ３は、オルト－ハロゲン、パラ－ＣＮ置換フェニルである。一実施形態では、Ｒ３は、ｏ－フルオロ－ｐ－ＣＮ置換フェニル、またはｏ－クロロ－パラ－ＣＮ置換フェニルである。一部の実施形態では、フェニルは更にオルト置換され、例えば、フェニルは、ｏ－クロロまたはｏ－フルオロで更に置換される。

【０１３７】

本明細書で提供する更なる実施形態は、上記の特定の実施形態のうちの１つまたは複数の組み合わせを含む。

【０１３８】

表１：代表的な式（Ｉ）の化合物

【表８】

化合物	化合物名
１	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド
２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロフェニルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロフェニルアミノ）－２－（シクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，４－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロフェニルアミノ）－２－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（１－メチルシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１０	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２－フルオロフェニルアミノ）－２－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
１４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１５	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３，４－ジクロロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（５－クロロ－２－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，５－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２６	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
２９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－５－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－フルオロ－２－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－ブロモ－２－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－フルオロ－４－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
３７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－フルオロ－２－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，３，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４０	（１ｓ，４ｓ）－１－メチル－４－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロブチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４３	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロブチルアミノ）－８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
４４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（シクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４５	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４６	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（シクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロブチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５５	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５６	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
５９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，５－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６０	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（イソプロピルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－３－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，３－ジクロロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－フルオロ－６－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（５－クロロ－２，４－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６６	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，５－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６７	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，３，４－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－３－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，５－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２－フルオロ－５－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
７４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，３，４－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－フルオロ－６－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２－フルオロ－６－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７７	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
８０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
８１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，５－ジクロロ－４－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
８２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，３－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
８３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－３－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
８４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，３－ジフルオロ－４－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
８５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－３－フルオロ－４－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
８６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，３－ジクロロ－４－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
８７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジフルオロ－６－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
８８	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
８９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
９０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－３－フルオロ－２－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
９１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－３，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
９２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
９３	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）アミノ）－８－（（２，４，６－トリクロロフェニル）アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド；
９４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロフェニルアミノ）－２－（シクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
９５	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，４－ジクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
９６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２－フルオロフェニルアミノ）－２－（シクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
９７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロフェニルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
９８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
９９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（イソプロピルアミノ）－８－（２，３，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１００	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１０１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，５－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
１０２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，５－ジメチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１０３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２－フルオロ－３－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１０４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１０５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，３－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１０６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－５－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１０７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，５－ジフルオロ－４－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１０８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（１－（ピリジン－３－イル）ピペリジン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１０９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（１－フェニルピペリジン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１１０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－２－（２，２，２－トリフルオロエチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１１１	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロブチルメチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１１２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１１３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３，４－ジクロロ－２－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１１４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（６－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１１５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１１６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロ－４－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
１１７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－メチルフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１１８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（シクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１１９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロブチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１２０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（シクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１２１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（シクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１２２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１２３	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１２４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１２５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１２６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１２７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－ヒドロキシブタン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１２８	（３Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（９－（（１ｓ，４ｒ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート；
１２９	（３Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（９－（（１ｓ，４ｒ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート；
１３０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（シクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１３１	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロブチルアミノ）－８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
１３２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１３３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１３４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１３５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１３６	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１３７	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１３８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－ヒドロキシブタン－２－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１３９	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１４０	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１４１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２－フルオロフェニルアミノ）－２－（シクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１４２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，３，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１４３	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１４４	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１４５	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１４６	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
１４７	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１４８	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１４９	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イルアミノ）－８－（２，３，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１５０	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１５１	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１５２	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イルアミノ）－８－（２，３，４－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１５３	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロピルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１５４	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１５５	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１５６	（３Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（９－（（１ｓ，４ｒ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート；
１５７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニル）アミノ）－２－（（１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド；
１５８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニル）アミノ）－２－（（１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド；
１５９	（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
１６０	（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；

化合物	化合物名
１６１	（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
１６２	（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
１６３	（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
１６４	（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
１６５	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１６６	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１６７	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１６８	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１６９	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１７０	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１７１	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１７２	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（５－クロロ－２－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１７３	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１７４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルアミノ）－８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
１７５	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルアミノ）－８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１７６	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルアミノ）－８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１７７	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルアミノ）－８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１７８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１７９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１８０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１８１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１８２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１８３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１８４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１８５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１８６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１８７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
１８８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１８９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１９０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１９１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１９２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロフェニルアミノ）－２－（４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１９３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２－フルオロフェニルアミノ）－２－（４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１９４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１９５	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルアミノ）－８－（４－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１９６	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルアミノ）－８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１９７	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルアミノ）－８－（３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１９８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（１－アセチルピペリジン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
１９９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（１－アセチルピペリジン－４－イルアミノ）－８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２００	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
２０１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２０２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２０３	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２０４	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２０５	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２０６	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２０７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２０８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２０９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２１０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２１１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２１２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２１３	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
２１４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２１５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２１６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２１７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２１８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２１９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，３，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２２０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２２１	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，３，４－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２２２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２２３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２２４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２２５	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２２６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２２７	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
２２８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２２９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２３０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２３１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２３２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２３３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２３４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－８－（２，３，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２３５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２３６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２３７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２３８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２－フルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２３９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，５－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２４０	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－８－（２，３，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２４１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２４２	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
２４３	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２４４	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２４５	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２４６	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２４７	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２４８	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２４９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２５０	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２５１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２５２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２５３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２５４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２５５	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２５６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
２５７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２５８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２５９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２６０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２６１	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，３，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２６２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２６３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（５－クロロ－２－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２６４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２６５	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，３，４－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２６６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，５－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２６７	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２６８	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２６９	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
２７０	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２７１	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２７２	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２７３	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２７４	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２７５	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２７６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２７７	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２７８	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２７９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２８０	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２８１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２８２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
２８３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２８４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２８５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２８６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２８７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２８８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２，５－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２８９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２９０	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２９１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２９２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２９３	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２９４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２９５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２９６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
２９７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２９８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２９９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３００	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロフェニルアミノ）－２－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３０１	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３０２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３０３	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３０４	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３０５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３０６	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３０７	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３０８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
３０９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３１０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３１１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１ｓ，３ｓ）－３－ヒドロキシシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３１２	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３１３	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３１４	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３１５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３１６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３１７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３１８	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３１９	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３２０	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
３２１	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（５－クロロ－２－フルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３２２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，５－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３２３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１ｓ，３ｓ）－３－ヒドロキシシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３２４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１ｓ，３ｓ）－３－ヒドロキシシクロブチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３２５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１ｓ，３ｓ）－３－ヒドロキシシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３２６	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３２７	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３２８	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３２９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３３０	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３３１	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３３２	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３３３	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３３４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
３３５	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３３６	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３３７	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３３８	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３３９	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３４０	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３４１	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－８－（３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３４２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３４３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３４４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３４５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３４６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３４７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
３４８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３４９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３５０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３５１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３５２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３５３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３５４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３５５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３５６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３５７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３５８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３５９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３６０	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－８－（２，３，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
３６１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３６２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３６３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３６４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，５－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３６５	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，３，４－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３６６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３６７	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３６８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３６９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（シクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３７０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（シクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３７１	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３７２	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３７３	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
３７４	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３７５	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３７６	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３７７	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３７８	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３７９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３８０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３８１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，３－ジフルオロ－４－メトキシフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３８２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３８３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３８４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３８５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
３８６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３８７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３８８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３８９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３９０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３９１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３９２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３９３	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロブチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３９４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（シクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３９５	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３９６	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３９７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
３９８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
３９９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４００	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４０１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４０２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４０３	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４０４	（Ｒ）－メチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
４０５	（Ｒ）－メチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
４０６	（Ｒ）－メチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
４０７	（Ｒ）－メチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
４０８	（Ｒ）－メチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
４０９	（Ｒ）－メチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
４１０	（Ｒ）－メチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
４１１	（Ｒ）－メチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；

化合物	化合物名
４１２	（Ｒ）－メチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（４－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
４１３	（Ｒ）－メチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
４１４	（Ｒ）－メチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
４１５	（Ｒ）－メチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，３，４－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
４１６	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４１７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４１８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４１９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４２０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４２１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４２２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４２３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４２４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
４２５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４２６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４２７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４２８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４２９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４３０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４３１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４３２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４３３	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４３４	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４３５	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４３６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４３７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
４３８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４３９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４４０	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４４１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４４２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４４３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４４４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－３－シアノフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４４５	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４４６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４４７	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４４８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（３－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４４９	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４５０	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
４５１	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４５２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４５３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４５４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４５５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４５６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４５７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４５８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４５９	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４６０	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４６１	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４６２	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
４６３	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４６４	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，３－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４６５	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４６６	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，５－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４６７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４６８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４６９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４７０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４７１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４７２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４７３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４７４	（１ｒ，４ｒ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
４７５	（１ｒ，４ｒ）－１－メチル－４－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４７６	（１ｒ，４ｒ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４７７	（１ｒ，４ｒ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４７８	（１ｒ，４ｒ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４７９	（１ｒ，４ｒ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４８０	（１ｒ，４ｒ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４８１	（１Ｓ，４ｒ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４８２	（１Ｓ，４ｒ）－４－（２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４８３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４８４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４８５	（１Ｒ，４ｒ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４８６	（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
４８７	（１ｒ，４ｒ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（シクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４８８	（１ｒ，４ｒ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（シクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４８９	（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４９０	（１ｒ，４ｒ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（シクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４９１	（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４９２	（１ｒ，４ｒ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（シクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４９３	（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４９４	（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４９５	（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
４９６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４９７	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４９８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
４９９	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５００	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
５０１	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５０２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５０３	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５０４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５０５	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５０６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５０７	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５０８	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５０９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５１０	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５１１	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
５１２	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５１３	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５１４	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５１５	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５１６	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５１７	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５１８	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５１９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５２０	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５２１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５２２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５２３	（１ｓ，４ｓ）－１－メチル－４－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５２４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
５２５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５２６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５２７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５２８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５２９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５３０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５３１	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５３２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（１－モルホリノプロパン－２－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５３３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５３４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５３５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５３６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
５３７	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（オキセパン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５３８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（オキセパン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５３９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（オキセパン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５４０	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（オキセパン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５４１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（オキセパン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５４２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（オキセパン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５４３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（オキセパン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５４４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（オキセパン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５４５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－２－（オキセパン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５４６	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－３，３－ジフルオロシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５４７	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５４８	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５４９	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５５０	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
５５１	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５５２	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５５３	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５５４	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５５５	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５５６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（オキセパン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５５７	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５５８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５５９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（シクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５６０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（シクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５６１	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５６２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５６３	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
５６４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５６５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５６６	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５６７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５６８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５６９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５７０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５７１	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５７２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５７３	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルアミノ）－８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５７４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルアミノ）－８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５７５	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
５７６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（シクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５７７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５７８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５７９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５８０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５８１	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５８２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５８３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５８４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５８５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
５８６	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－３，３－ジフルオロシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５８７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－３，３－ジフルオロシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５８８	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－３，３－ジフルオロシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
５８９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－３，３－ジフルオロシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５９０	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－３，３－ジフルオロシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５９１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－３，３－ジフルオロシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５９２	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－３，３－ジフルオロシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５９３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－３，３－ジフルオロシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５９４	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（Ｓ）－３，３－ジフルオロシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５９５	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（Ｓ）－３，３－ジフルオロシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５９６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５９７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５９８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
５９９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロブチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６００	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロブチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６０１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（シクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６０２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（シクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６０３	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロブチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
６０４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロブチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６０５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（シクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６０６	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロブチルアミノ）－８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６０７	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロブチルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６０８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロブチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６０９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（シクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６１０	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６１１	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６１２	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６１３	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６１４	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６１５	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６１６	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
６１７	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６１８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６１９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６２０	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６２１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６２２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６２３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６２４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６２５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６２６	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６２７	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
６２８	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６２９	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６３０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６３１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６３２	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６３３	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６３４	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６３５	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６３６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６３７	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６３８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
６３９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６４０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６４１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６４２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６４３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６４４	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６４５	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６４６	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６４７	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６４８	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６４９	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
６５０	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６５１	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６５２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６５３	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）メチルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６５４	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６５５	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）メチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６５６	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６５７	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６５８	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６５９	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６６０	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
６６１	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６６２	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）メチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６６３	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６６４	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６６５	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６６６	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６６７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６６８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（４－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）シクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６６９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（４－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）シクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６７０	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６７１	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６７２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
６７３	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６７４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６７５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６７６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
６７７	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（４－（１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）シクロヘキシルアミノ）－８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６７８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（４－（１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）シクロヘキシルアミノ）－８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６７９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（４－（１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）シクロヘキシルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６８０	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（４－（１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）シクロヘキシルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６８１	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（４－（１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）シクロヘキシルアミノ）－８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６８２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（４－（１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）シクロヘキシルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６８３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６８４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
６８５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６８６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６８７	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６８８	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６８９	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６９０	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６９１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－ブロモ－２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６９２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－ブロモ－２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６９３	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６９４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（シクロペンチルアミノ）－８－（２，３－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６９５	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，３－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６９６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，３－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６９７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，３－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
６９８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－３，３－ジフルオロシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
６９９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－３，３－ジフルオロシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７００	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－３，３－ジフルオロシクロペンチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７０１	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７０２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７０３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７０４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７０５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７０６	（Ｒ）－３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルピペリジン－１－カルボキサミド；
７０７	（Ｒ）－３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルピペリジン－１－カルボキサミド；
７０８	（Ｒ）－３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルピペリジン－１－カルボキサミド；
７０９	（Ｒ）－メチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
７１０	（Ｒ）－メチル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；

化合物	化合物名
７１１	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－アセチルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７１２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－アセチルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７１３	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－アセチルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７１４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－アセチルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７１５	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７１６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
７１７	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
７１８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
７２０	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
７２１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
７２２	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
７２３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
７２４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７２５	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
７２６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
７２７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
７２８	（１ｓ，４ｓ）－１－メチル－４－（２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７２９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７３０	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（３－（メチルスルホニル）シクロブチルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７３１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（３－（メチルスルホニル）シクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７３２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（３－（メチルスルホニル）シクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７３３	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－エチルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７３４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－エチルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７３５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－エチルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７３６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－２－（３－（メチルスルホニル）シクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
７３７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（３－（メチルスルホニル）シクロブチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７３８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－エチルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７３９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－イソプロピルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７４０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－イソプロピルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７４１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－イソプロピルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７４２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－イソプロピルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７４３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－フェニルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７４４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－フェニルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７４５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－フェニルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７４６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－フェニルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７４７	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－フェニルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７４８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－フェニルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７４９	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－フェニルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７５０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－フェニルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
７５１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－フェニルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７５２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－ベンジルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７５３	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－ベンジルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７５４	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－ベンジルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７５５	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－ベンジルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７５６	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－ベンジルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７５７	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－ベンジルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７５８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－ベンジルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７５９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－ベンジルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７６０	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－ベンジルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７６１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
７６２	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
７６３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
７６４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
７６５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－３，３－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７６６	（１ｒ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７６７	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－３，３－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７６８	（Ｒ）－イソプロピル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
７６９	（Ｒ）－イソプロピル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
７７０	（Ｒ）－イソプロピル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
７７１	（Ｒ）－イソプロピル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
７７２	（Ｒ）－イソプロピル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
７７３	（Ｒ）－イソプロピル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
７７４	（Ｒ）－イソプロピル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；

化合物	化合物名
７７５	（Ｒ）－イソプロピル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
７７６	（Ｒ）－イソプロピル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
７７７	（Ｒ）－イソプロピル　３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
７７８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－ベンジルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７７９	（Ｒ）－３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）－Ｎ－フェニルピペリジン－１－カルボキサミド；
７８０	（Ｒ）－３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）－Ｎ－フェニルピペリジン－１－カルボキサミド；
７８１	（Ｒ）－３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）－Ｎ－フェニルピペリジン－１－カルボキサミド；
７８２	（Ｒ）－３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）－Ｎ－フェニルピペリジン－１－カルボキサミド；
７８３	（Ｒ）－３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）－Ｎ－フェニルピペリジン－１－カルボキサミド；
７８４	（Ｒ）－３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）－Ｎ－フェニルピペリジン－１－カルボキサミド；
７８５	（Ｒ）－３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）－Ｎ－フェニルピペリジン－１－カルボキサミド；

化合物	化合物名
７８６	（Ｒ）－３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）－Ｎ－フェニルピペリジン－１－カルボキサミド；
７８７	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－３，３－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７８８	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－トシルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７８９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－トシルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７９０	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－トシルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７９１	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－トシルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７９２	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－トシルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，４，６－トリフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７９３	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－クロロ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－トシルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７９４	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，４－ジクロロ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－トシルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７９５	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－トシルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７９６	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（２－クロロ－４－シアノ－６－フルオロフェニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１－トシルピペリジン－３－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７９７	（Ｒ）－３－（９－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシル）－８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルピペリジン－１－カルボキサミド；
７９８	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－アセチルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
７９９	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－アセチルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；

化合物	化合物名
８００	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－アセチルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
８０１	（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（Ｒ）－１－アセチルピペリジン－３－イルアミノ）－８－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；
８０２	（１ｓ，４ｓ）－４－（８－（４－シアノ－２，６－ジフルオロフェニルアミノ）－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロヘキサンカルボキサミド；または
８０３	（１ｒ，４ｓ）－４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－８－（（２，４，６－トリクロロフェニル）アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサン－１－カルボキサミド

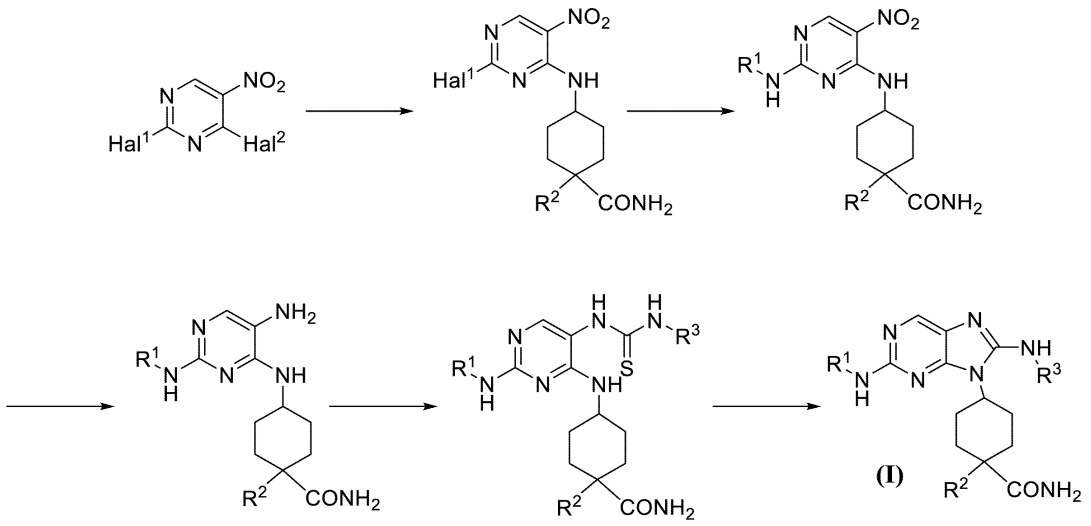
【０１３９】

アミノプリン化合物の調製方法

通常の有機合成法及び市販の出発物質を用いて、アミノプリン化合物を調製してもよい。例として、また限定するわけではないが、米国特許番号７，７２３，３４０、米国特許番号８，１５８，６３５及び米国特許出願番号１４／８７４，５１３に記載のように、または、本明細書中に記載する例に加えて以下に示すスキーム１で概説するように、式（Ｉ）のアミノプリン化合物を調製してもよい。例示的なスキーム及び例に記載の手順をどのように変更して所望の生成物を得るかということは当業者に周知であるという点に留意すべきである。

【０１４０】

【化１０】



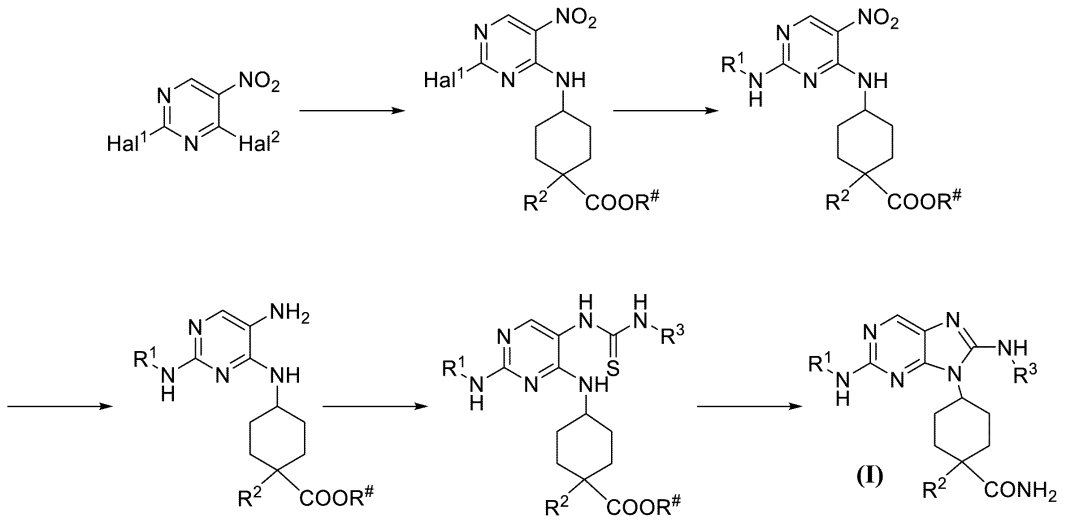
スキーム１

スキーム１に示すとおり、式（Ｉ）の化合物（式中、Ｒ１、Ｒ２及びＲ３は本明細書で定義したとおり）は、適宜誘導体化したニトロピリミジン（式中、Ｈａｌ１はＣｌであり、Ｈａｌ２はＣｌ）から開始して調製することができる。ジハロゲン化ニトロピリミジンを、溶媒中（例えば、ＤＣＭまたはＴＨＦなど）、塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡまたはピリジンなど）存在下、適切な４－アミノシクロヘキサン－１－カルボキサミド誘導体を

用いて低温（例えば、－７８℃）で処理することにより、シクロヘキシルアミド側鎖を導入した。この生成物を、溶媒中（例えば、ＤＣＭ、ＴＨＦ、ジオキサンまたはＤＭＦなど）、塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡまたはピリジンなど）存在下、R^1NH_2を用いて高温（例えば、２５～８０℃）で処理することにより、R^1側鎖を導入した。例えば水素を用いて、溶媒中（例えば、ＭｅＯＨまたはエチルアセテートなど）、触媒（例えば、Ｐｄ／Ｃなど）存在下、ニトロ部分を還元することにより、アミノピリミジン誘導体を得た。このアミノピリミジン誘導体を、溶媒中（例えば、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ＮＭＰ、ジオキサンまたはＥｔＯＨなど）、R^3ＮＣＳで処理してチオ尿素誘導体を得た（任意選択的に単離）。それからこのチオ尿素誘導体を、溶媒中（例えば、ＴＨＦ、ジオキサン、ＮＭＰまたはＤＭＦなど）、例えばＥＤＣまたはＤＩＣを用いて、任意選択的に高温（例えば、４０～８０℃）で環化することにより、式（Ｉ）の化合物を得た。

【０１４１】

【化１１】



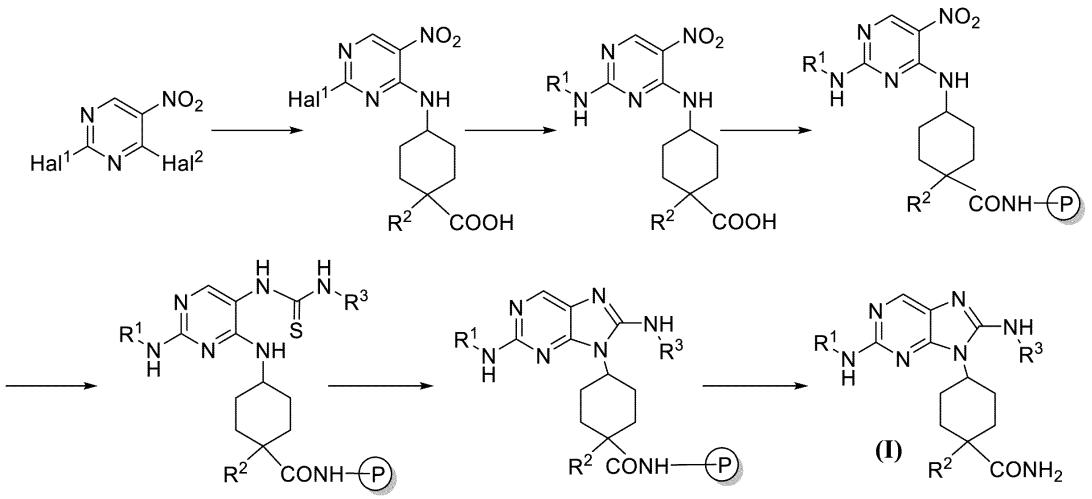
スキーム２

あるいは、スキーム２に示すとおり、式（Ｉ）の化合物（式中、R^1、R^2及びR^3は本明細書で定義したとおりであり、$R^{\#}$はC_{1-2}アルキル）は、先に示したとおり、適宜誘導体化したニトロピリミジン（式中、Hal^1はＣｌであり、Hal^2はＣｌ）から開始して調製することができる。ジハロゲン化ニトロピリミジンを、溶媒中（例えば、ＤＣＭまたはＴＨＦなど）、塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡまたはピリジンなど）存在下、適切な４－アミノシクロヘキサン－１－カルボン酸アルキルエステル誘導体を用いて低温（例えば、－７８℃）で処理することにより、シクロヘキシルアルキルエステル側鎖を導入した。この生成物を、溶媒中（例えば、ＤＣＭ、ＴＨＦ、ジオキサンまたはＤＭＦなど）、塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡまたはピリジンなど）存在下、R^1NH_2を用いて高温（例えば、２５～８０℃）で処理することにより、R^1側鎖を導入した。例えば水素を用いて、溶媒中（例えば、ＭｅＯＨまたはエチルアセテートなど）、触媒（例えば、Ｐｄ／Ｃなど）存在下、ニトロ部分を還元することにより、アミノピリミジン誘導体を得た。このアミノピリミジン誘導体を、溶媒中（例えば、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ＮＭＰ、ジオキサンまたはＥｔＯＨなど）、R^3ＮＣＳで処理してチオ尿素誘導体を得た（任意選択的に単離）。それからこのチオ尿素誘導体を、溶媒中（例えば、ＴＨＦ、ＮＭＰ、ジオキサンまたはＤＭＦなど）、例えばＥＤＣまたはＤＩＣを用いて、任意選択的に高温（例えば、４０℃～８０℃）で環化することにより、誘導体化ジアミノプリン誘導体を得た。溶媒中（例えば、ＴＨＦ水溶液、ＭｅＯＨ水溶液またはＥｔＯＨ水溶液など）、塩基（例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなど）を用いて、任意選択的に高温（例えば、４０～８０℃）でアルキルエステルをけん化した。続いて、溶媒中（例えば

、ＤＭＦ）、カップリング剤（例えば、任意選択的にＨＯＢｔと混合したＨＡＴＵ、ＣＤＩ、ＨＢＴＵ、ＥＤＣ、または、エチルクロロホルメートなど）及び塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、ピリジン、ＤＢＵまたはＮＭＭなど）の存在下、NH_4Clで処理してアミドを形成することにより、式（Ｉ）の化合物を得た。

【０１４２】

【化１２】



スキーム３

第３のアプローチでは、式（Ｉ）の化合物（式中、R^1、R^2及びR^3は本明細書で定義したとおりであり、Ｐは樹脂などの固体支持体）は、先に示したとおり、適宜誘導体化したニトロピリミジン（式中、Hal^1はＣｌであり、Hal^2はＣｌ）から開始して調製することができる。ジハロゲン化ニトロピリミジンを、溶媒中（例えば、ＤＣＭまたはＴＨＦなど）、塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡまたはピリジンなど）存在下、適切な４－アミノシクロヘキサン－１－カルボン酸誘導体を用いて低温（例えば、－７８℃）で処理することにより、シクロヘキシルアルキルカルボン酸側鎖を導入した。この生成物を、溶媒中（例えば、ＤＣＭ、ＴＨＦ、ジオキサンまたはＤＭＦなど）、塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡまたはピリジンなど）存在下、R^1NH_2を用いて高温（例えば、２５～８０℃）で処理することにより、R^1側鎖を導入した。この中間体を、溶媒中（例えば、ＤＭＦなど）、カップリング剤（例えば、任意選択的にＨＯＢｔと混合したＨＡＴＵ、ＣＤＩ、ＨＢＴＵ、ＥＤＣ、または、エチルクロロホルメートなど）を用いて、高温（例えば、５０℃）で固体支持体、ポリマー樹脂（例えば、Ｒｉｎｋ－Ｈ樹脂）などに結合させた。この樹脂結合中間体を、溶媒中（例えば、ＤＭＦ／ＭｅＯＨ混合液など）、還元剤（例えば、塩化クロム（ＩＩ）など）で処理することにより、ニトロ基を還元した。得られたアミン部分を、溶媒中（例えば、ＥｔＯＨなど）、高温（例えば、４０℃～６０℃）でR^3NCSと反応させることにより、チオ尿素誘導体中間体を得た。それからこの中間体を、溶媒中（例えば、ＴＨＦ、ＮＭＰ、ジオキサンまたはＤＭＦなど）、例えばＥＤＣまたはＤＩＣを用いて、任意選択的に高温（例えば、４０℃～８０℃）で環化することにより、樹脂結合ジアミノプリン誘導体を得た。最後に、酸処理（例えば、ＤＣＭなどの溶媒中、ＴＦＡで処理）して、式（Ｉ）の化合物を樹脂から開裂させた。

【０１４３】

使用方法

本アミノプリン化合物は、動物またはヒトの症状を治療、予防または改善する医薬品としての有用性を有している。したがって、本明細書では、本明細書で提供する全ての方法に使用可能なアミノプリン化合物及びその医薬組成物を提供する。特に、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、がんの治療または予防に用いられる。本明細書で提供する方法は、それを必要とする対象に、有効量の１種または複数種のアミノプリン化合物（複数可

）を投与することを含む。本明細書に記載の方法がまた、以下に示すような医薬組成物による治療を含み、その医薬組成物が、本明細書に記載のアミノプリン化合物及び任意選択的に少なくとも１種の薬学的に許容される添加剤を含むということを理解すべきである。

【０１４４】

別の態様において、本明細書では、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、がんを治療または予防するための方法を提供する。一部の実施形態では、がんは、固形癌または血液腫瘍である。一部の実施形態では、癌は黒色腫ではない。

【０１４５】

一部の実施形態では、固形癌は、黒色腫、結腸直腸癌、胃癌、頭頸部癌、甲状腺癌、膀胱癌、ＣＮＳ癌、肺癌、膵臓癌及び軟組織癌である。一実施形態では、固形癌は、内分泌腺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、十二指腸癌、神経膠腫、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌ＮＳＣＬＣ）、食道癌、甲状腺癌または膵臓癌である。

【０１４６】

その他の実施形態では、がんは、膀胱癌、乳癌（例えば、Ｈｅｒ陽性、Ｈｅｒ陰性またはＥＧＦＲ陽性）、ＣＮＳ癌（神経芽細胞腫及び神経膠腫を含む）、結腸癌、胃腸癌（例えば、胃癌及び結腸癌）、内分泌腺癌（例えば、甲状腺癌または副腎癌）、女性泌尿生殖器癌（例えば、子宮頸癌、卵巣明細胞癌、外陰部癌、子宮癌または卵巣癌）、頭頸部癌、造血系癌（例えば、白血病または骨髄腫）、腎臓癌、肝臓癌、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣまたはＳＣＬＣ）、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、または軟組織癌（例えば、肉腫または骨肉腫）である。

【０１４７】

別の実施形態では、がんは、膀胱癌、乳癌（例えば、Ｈｅｒ陽性、Ｈｅｒ陰性またはＥＧＦＲ陽性）、ＣＮＳ癌（例えば、神経膠腫または神経芽細胞腫）、結腸癌、胃腸癌（例えば、胃癌）、内分泌腺癌（例えば、甲状腺癌または副腎癌）、女性泌尿生殖器癌（例えば、子宮癌、子宮頸部癌、卵巣明細胞癌または外陰部癌）、頭頸部癌、造血系癌（例えば、白血病または骨髄腫）、腎臓癌、肝臓癌、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣまたはＳＣＬＣ）、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、または軟組織癌（例えば、肉腫または骨肉腫）である。

【０１４８】

更に別の実施形態では、がんは、表３に記載のがんである。

【０１４９】

本明細書ではまた、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、肝細胞癌（ＨＣＣ）を治療または予防するための方法を提供する。

【０１５０】

本明細書ではまた、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、結腸直腸癌（ＣＲＣ）、黒色腫、胃癌、ＨＣＣ、肺癌、膵臓癌、白血病または多発性骨髄腫を治療または予防するための方法を提供する。一実施形態では、ＣＲＣ、胃またはＨＣＣは、β－カテニン変異を特徴とするがんである。本明細書ではまた、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを含む、結腸直腸癌（ＣＲＣ）、胃癌、ＨＣＣ、肺癌、膵臓癌、白血病及び多発性骨髄腫を治療または予防するための方法を提供する。

【０１５１】

別の実施形態において、本明細書では、アミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、白血病を治療するための方法を提供する。白血病は、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）であってもよい。別の実施形態では、白血病は急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。一実施形態では、白血病はＦＬＴ－３変異ＡＭＬである。

【０１５２】

別の実施形態において、本明細書では、アミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、リンパ腫を治療するための方法を提供する。リンパ腫はバーキットリン

パ腫であってもよい。一実施形態では、白血病はホジキンリンパ腫である。別の実施形態では、白血病はＢ細胞リンパ腫である。別の実施形態では、白血病はＴ細胞リンパ腫である。更に別の実施形態では、リンパ腫は原発性滲出性リンパ腫（ＰＥＬ）である。

【０１５３】

アミノプリン化合物（化合物１に例示される）は、様々ながん細胞株（表３）において抗増殖活性を示す。これらがん細胞株における抗増殖活性は、アミノプリン化合物が、造血系癌及び固形癌を含むがんの治療に有用であることを示している。一実施形態では、造血系癌及び固形癌は、膀胱癌、乳癌、ＣＮＳ癌（例えば、神経芽細胞腫、髄芽腫及び神経膠腫）、結腸癌、十二指腸癌、内分泌腺癌（例えば、甲状腺癌及び副腎癌）、女性泌尿生殖器癌（例えば、子宮癌、子宮頸癌、卵巣癌及び外陰部癌）、頭頸部癌（例えば、食道癌）、造血系癌及びリンパ癌（例えば、リンパ腫、白血病及び骨髄腫）、腎臓癌、肝臓癌、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ及びＳＣＬＣ）、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌（例えば、黒色腫及びがん腫）、軟組織癌（例えば、肉腫及び骨肉腫）、胃癌、ならびに、精巣癌から選択される。一実施形態では、造血系癌及び固形癌は、膀胱癌、乳癌、ＣＮＳ癌（例えば、神経芽細胞腫、髄芽腫及び神経膠腫）、結腸癌、十二指腸癌、内分泌腺癌（例えば、甲状腺癌及び副腎癌）、女性泌尿生殖器癌（例えば、子宮癌、子宮頸癌及び外陰部癌）、頭頸部癌、造血系癌及びリンパ癌（例えば、リンパ腫、白血病及び骨髄腫）、腎臓癌、肝臓癌、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ及びＳＣＬＣ）、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌（例えば、黒色腫及びがん腫）、軟組織癌（例えば、肉腫及び骨肉腫）、胃癌、ならびに、精巣癌から選択される。一実施形態では、がんはＨＣＣである。一実施形態では、がんは胃癌である。一実施形態では、がんはＣＲＣである。このようながんは、β－カテニン変異を特徴とし得る。更に別の実施形態では、このようながんは、ＢＲＡＦ変異を特徴とし得る。更に別の実施形態では、このようながんは、β－カテニン変異とＢＲＡＦ変異の両方を有することを特徴とする。

【０１５４】

別の実施形態では、アミノプリン化合物（化合物１に例示される）は、様々ながん細胞株においてアポトーシスを誘導する。アポトーシス誘導は、アミノプリン化合物が、造血系癌及び固形癌を含むがんの治療に有用であることを示している。一実施形態では、造血系癌及び固形癌は、膀胱癌、乳癌、ＣＮＳ癌（例えば、神経芽細胞腫及び神経膠腫）、結腸癌、十二指腸癌、内分泌腺癌（例えば、甲状腺癌及び副腎癌）、女性泌尿生殖器癌（例えば、子宮癌、子宮頸癌、卵巣癌及び外陰部癌）、頭頸部癌（例えば、食道癌）、造血系癌及びリンパ癌（例えば、リンパ腫、白血病及び骨髄腫）、腎臓癌、肝臓癌、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ及びＳＣＬＣ）、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌（例えば、黒色腫及びがん腫）、軟組織癌（例えば、肉腫及び骨肉腫）、胃癌、ならびに、精巣癌から選択される。一実施形態では、造血系癌及び固形癌は、膀胱癌、乳癌、ＣＮＳ癌（例えば、神経芽細胞腫及び神経膠腫）、結腸癌、十二指腸癌、内分泌腺癌（例えば、甲状腺癌及び副腎癌）、女性泌尿生殖器癌（例えば、外陰部癌）、頭頸部癌（例えば、食道癌）、造血系癌及びリンパ癌（例えば、リンパ腫及び白血病）、腎臓癌、肝臓癌、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ及びＳＣＬＣ）、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌（例えば、黒色腫）、軟組織癌（例えば、肉腫及び骨肉腫）、胃癌、ならびに、精巣癌から選択される。一実施形態では、造血系癌及び固形癌は、膀胱癌、乳癌、ＣＮＳ癌（例えば、髄芽腫、神経芽細胞腫及び神経膠腫）、結腸癌、十二指腸癌、内分泌腺癌（例えば、甲状腺癌及び副腎癌）、女性泌尿生殖器癌（例えば、胎盤癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巣癌及び外陰部癌）、頭頸部癌（例えば、食道癌）、造血系癌及びリンパ癌（例えば、リンパ腫、白血病及び骨髄腫）、腎臓癌、肝臓癌、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ及びＳＣＬＣ）、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌（例えば、黒色腫及びがん腫）、軟組織癌（例えば、肉腫及び骨肉腫）、胃癌、ならびに、精巣癌から選択される。

【０１５５】

本明細書ではまた、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、ＢＲＡＦ変異及び／またはβ－カテニン変異（あるいは、ＣＴＮＮＢ１変異と呼ばれる）を特徴とするがんを治療または予防す

るための方法を提供する。一部のこのような実施形態では、がんはＢＲＡＦ変異を特徴とする。他の実施形態では、がんはβ－カテニン変異を特徴とする。更に別の実施形態では、がんは活性化β－カテニン経路を特徴とする。一部のこのような実施形態では、がんは、ＢＲＡＦ変異を特徴とするＣＲＣまたは黒色腫である。その他の実施形態では、がんは、ＥＧＦＲ変異またはＥＧＦＲ活性増加を更に含む、β－カテニン変異を特徴とするＣＲＣ（例えば、活性化β－カテニン経路及びＥＧＦＲ変異を特徴とするＣＲＣ、または、活性化β－カテニン経路及びＥＧＦＲ活性増加を特徴とするＣＲＣ）である。更にその他の実施形態では、がんは、ＫＲＡＳ変異を更に含む、β－カテニン変異を特徴とする胃癌（すなわち、活性化β－カテニン経路及びＫＲＡＳ変異を特徴とする胃癌）である。別の実施形態では、がんは、活性化β－カテニン経路を特徴とするＨＣＣである。一部のこのような実施形態では、ＢＲＡＦ変異はＢＲＡＦ　Ｖ６６０Ｅである。その他の実施形態では、ＢＲＡＦ変異は、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ、ＢＲＡＦ　Ｔ１１９Ｓ、またはＢＲＡＦ　Ｇ５９６Ｒのうちの１種または複数種である。一部のこのような実施形態では、β－カテニン変異は、β－カテニンＳ３３Ｙ、Ｇ３４Ｅ、Ｓ４５ｄｅｌまたはは、Ｓ３３Ｃのうちの１種または複数種である。一部のこのような実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、ＥＧＦＲ　Ｅ２８２Ｋ、Ｇ７１９Ｓ、Ｐ７５３ＳまたはＶ１０１１Ｍのうちの１種または複数種である。一部のこのような実施形態では、ＫＲＡＳ変異は、Ａ１４６Ｔ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３ＤまたはＱ６１Ｌである。

【０１５６】

本明細書では、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、β－カテニン変異（β－カテニン変異は、β－カテニンＳ３３Ｙ、Ｇ３４Ｅ、Ｓ４５ｄｅｌまたはは、Ｓ３３Ｃのうちの１種または複数種）を特徴とするＣＲＣを治療するための方法を提供する。一実施形態では、アミノプリン化合物は化合物１である。本明細書では更に、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、ＥＧＦＲ変異またはＥＧＦＲ活性増加を更に含むβ－カテニン変異（β－カテニン変異は、β－カテニンＳ３３Ｙ、Ｇ３４Ｅ、Ｓ４５ｄｅｌまたはは、Ｓ３３Ｃのうちの１種または複数種であり、ＥＧＦＲ変異は、ＥＧＦＲ　Ｅ２８２Ｋ、Ｇ７１９Ｓ、Ｐ７５３ＳまたはＶ１０１１Ｍのうちの１種または複数種である）を特徴とするＣＲＣを治療するための方法を提供する。一実施形態では、アミノプリン化合物は化合物１である。

【０１５７】

本明細書ではまた、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、ＰＤ－Ｌ１を発現するがんを治療または予防するための方法を提供する。一部のこのような実施形態では、ＰＤ－Ｌ１発現癌は、黒色腫、肺癌、腎細胞癌（ＲＣＣ）またはＨＣＣである。

【０１５８】

本明細書ではまた、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、ＢＲＡＦ変異を特徴とするがんを治療または予防するための方法を提供する。一部のこのような実施形態では、ＢＲＡＦ変異を特徴とするがんは、ＣＲＣ、甲状腺癌、黒色腫または肺癌である。一部のこのような実施形態では、ＢＲＡＦ変異を特徴とするがんは、ＣＲＣ、甲状腺癌または肺癌である。一部のこのような実施形態では、ＢＲＡＦ変異はＢＲＡＦ　Ｖ６６０Ｅである。その他の実施形態では、ＢＲＡＦ変異は、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ、ＢＲＡＦ　Ｔ１１９Ｓ、またはＢＲＡＦ　Ｇ５９６Ｒのうちの１種または複数種である。

【０１５９】

本明細書ではまた、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、ＮＲＡＳ変異を特徴とするがんを治療または予防するための方法を提供する。一部のこのような実施形態では、ＮＲＡＳ変異を特徴とするがんは黒色腫である。

【０１６０】

本明細書ではまた、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、ＫＲＡＳ変異を特徴とするがんを治療または予防するための方法を提供する。一部のこのような実施形態では、ＫＲＡＳ変異を特徴とするがんは、ＣＲＣ、膵臓癌または肺癌である。ＫＲＡＳ変異は、上記のＫＲＡＳ変異であってもよい。

【０１６１】

本明細書ではまた、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、β－カテニン変異を特徴とするがんを治療または予防するための方法を提供する。本明細書ではまた、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを含む、活性化β－カテニン経路を特徴とするがんを治療または予防するための方法を提供する。一部のこのような実施形態では、β－カテニン変異を特徴とするがんは、ＣＲＣ、胃癌、ＨＣＣまたは肉腫である。一部のこのような実施形態では、活性化β－カテニン経路を特徴とするがんは、ＣＲＣ、胃癌、ＨＣＣまたは肉腫である。β－カテニン変異は、本明細書に記載の変異であってもよい。

【０１６２】

本明細書ではまた、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、肝細胞癌（ＨＣＣ）を治療または予防するための方法を提供する。一部のこのような実施形態では、ＨＣＣは、β－カテニン変異及び／またはＹＡＰ発現増加を特徴とする。一部のこのような実施形態では、ＨＣＣは、活性化β－カテニン経路及び／またはＹＡＰ増幅発現増加を特徴とする。一部の実施形態では、ＹＡＰ発現増加は、増幅または変異に起因する。

【０１６３】

本明細書ではまた、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、結腸直腸癌（ＣＲＣ）を治療または予防するための方法を提供する。一部のこのような実施形態では、ＣＲＣは、ＢＲＡＦ変異及び／またはβ－カテニン変異を特徴とする。一部のこのような実施形態では、ＣＲＣは、ＢＲＡＦ変異及び／または活性化β－カテニン経路を特徴とする。

【０１６４】

本明細書ではまた、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、胃癌を治療または予防するための方法を提供する。一部のこのような実施形態では、胃癌は、β－カテニン変異を特徴とする。一部のこのような実施形態では、胃癌は、活性化β－カテニン活性を特徴とする。β－カテニン変異は、本明細書に記載の変異であってもよい。

【０１６５】

本明細書ではまた、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、黒色腫を治療または予防するための方法を提供する。一部のこのような実施形態では、黒色腫は、ＢＲＡＦ変異及び／またはＮＲＡＳ変異を特徴とする。

【０１６６】

本明細書ではまた、Ｃ－Ｍｅｔ増幅肝細胞癌（ＨＣＣ）を治療または予防するための方法を提供する。一実施形態では、方法は、Ｃ－Ｍｅｔ増幅ＨＣＣを有する対象に本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することにより、Ｃ－Ｍｅｔ増幅ＨＣＣを治療することを含む。別の実施形態では、方法は、Ｃ－Ｍｅｔ増幅ＨＣＣを有する対象に本明細書に記載の予防量のアミノプリン化合物を投与することにより、Ｃ－Ｍｅｔ増幅ＨＣＣを予防することを含む。

【０１６７】

本明細書では、遺伝子変異を特徴とするがんを有する患者におけるアミノプリン化合物治療に対する効果を予測するための方法を更に提供し、方法は、ａ）患者のがん由来の生物学的試験用試料を得ること、ｂ）上記生物学的試験用試料内のＢＲＡＦ、ＮＲＡＳ、ＫＲ

ＡＳ及び／またはＣＴＮＮＢ１から選択される１種または複数種の遺伝子の遺伝子配列を得ること、ｃ）上記遺伝子配列（複数可）を生物学的野生型試料の遺伝子配列（複数可）と比較することを含む（変異の存在は、上記患者のがんにおけるアミノプリン化合物治療に対する効果である可能性が高いことを示す）。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを更に含む。

【０１６８】

本明細書では、遺伝子変異を特徴とするがんを有する患者におけるアミノプリン化合物治療の治療効果を予測するための方法を更に提供し、方法は、ａ）患者のがん由来の生物学的試験用試料を得ること、ｂ）上記生物学的試験用試料内のＢＲＡＦ、ＮＡＳ、ＫＲＡＳ及び／またはＣＴＮＮＢ１から選択される１種または複数種の遺伝子の遺伝子配列（複数可）を得ること、ｃ）上記遺伝子配列（複数可）を生物学的野生型試料の遺伝子配列（複数可）と比較することを含む（変異の存在は、上記患者における上記アミノプリン化合物治療の治療効果が高くなる可能性を示す）。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを更に含む。

【０１６９】

一部の実施形態において、本明細書では、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、がん転移を治療及び予防するための方法を提供する。一部の実施形態では、がんは、転移性癌、特に、転移性固形癌または転移性血液癌である（固形癌及び血液癌は本明細書に記載のとおり）。その他の実施形態において、本明細書では、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、がん転移を治療及び予防するための方法を提供する。

【０１７０】

更に別の態様において、本明細書では、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、対象内のがん幹細胞を根絶するための方法を提供する。

【０１７１】

更に別の態様において、本明細書では、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、対象内のがん幹細胞における分化を誘導するための方法を提供する。その他の実施形態において、本明細書では、それを必要とする対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、対象内のがん幹細胞死を誘導するための方法を提供する。一部のこのような実施形態では、がんは、本明細書に記載の固形癌または血液癌である。

【０１７２】

一実施形態において、本明細書では、がん、特に、本明細書に記載の固形癌を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、固形癌の効果判定基準（ＲＥＣＩＳＴ　１．１）における患者の完全寛解、部分寛解または安定を達成するための方法を提供する。別の実施形態において、本明細書では、カプランマイヤー推定量を用いて求めた無増悪生存率を上げるための方法を提供する。このような方法は応用可能であり、本明細書に記載のがん治療法に加えることができる。

【０１７３】

一実施形態において、本明細書では、本明細書に記載の固形癌を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、固形癌の効果判定基準（ＲＥＣＩＳＴ　１．１）における患者の進行を予防または遅延させるための方法を提供する。一実施形態では、進行の予防または遅延は、標的病変における全体サイズの変化（治療前と比較して、例えば、－３０％～＋２０％）を特徴とするか、または、標的病変における全体サイズの変化により達成される。別の実施形態では、標的病変におけるサイズ

変化は、治療前と比較した、全体サイズにおける３０％超の縮小、例えば、標的病変サイズにおける５０％超の縮小である。別の実施形態では、予防は、治療前と比較した、非標的病変のサイズ縮小または進行遅延を特徴とするか、または、非標的病変のサイズ縮小または進行遅延により達成される。一実施形態では、予防は、治療前と比較した、標的病変数の減少により達成されるか、または、標的病変数の減少を特徴とする。別の実施形態では、予防は、治療前と比較した、非標的病変数の減少または質の低下により達成されるか、または、非標的病変における数の減少または質の低下を特徴とする。一実施形態では、予防は、治療前と比較した、標的病変の欠如または消失により達成されるか、または、標的病変の欠如または消失を特徴とする。別の実施形態では、予防は、治療前と比較した、非標的病変の欠如または消失により達成されるか、または、標的病変の欠如または消失を特徴とする。別の実施形態では、予防は、治療前と比較した、新病変の予防により達成されるか、または、新規病変の予防を特徴とする。更に別の実施形態では、予防は、治療前と比較した、増悪の臨床的徴候または症候（例えば、がん関連悪液質または疼痛増加など）の予防により達成されるか、または、増悪の臨床的徴候または症候の予防を特徴とする。一実施形態では、がんは表３に記載のがんである。このような方法は応用可能であり、本明細書に記載のがん治療法に加えることができる。

【０１７４】

特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に、本明細書に記載の固形癌を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、治療前と比較した、患者の標的病変のサイズを縮小させるための方法を提供する。このような方法は応用可能であり、本明細書に記載のがん治療法に加えることができる。

【０１７５】

特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に、本明細書に記載の固形癌を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、治療前と比較した、患者の非標的病変のサイズを縮小させるための方法を提供する。このような方法は応用可能であり、本明細書に記載のがん治療法に加えることができる。

【０１７６】

特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に、本明細書に記載の固形癌を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物を投与することを含む、治療前と比較した、患者の標的病変数の減少を達成するための方法を提供する。このような方法は応用可能であり、本明細書に記載のがん治療法に加えることができる。

【０１７７】

特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に、本明細書に記載の固形癌を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、治療前と比較した、患者の非標的病変数の減少を達成するための方法を提供する。このような方法は応用可能であり、本明細書に記載のがん治療法に加えることができる。

【０１７８】

特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に、本明細書に記載の固形癌を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、患者の全標的病変の消失を達成するための方法を提供する。このような方法は応用可能であり、本明細書に記載のがん治療法に加えることができる。

【０１７９】

特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に、本明細書に記載の固形癌を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、患者の全非標的病変の消失を達成するための方法を提供する。このような方法は応用可能であり、本明細書に記載のがん治療法に加えることができる。

【０１８０】

特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に、固形癌を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、がん、特に、本明細書に記載の固形癌を治療するための方法を提供する（治療は、固形癌の効果判定基準（ＲＥ

ＣＩＳＴ　１．１）に基づいて判定した完全寛解、部分寛解または安定をもたらす）。このような方法は応用可能であり、本明細書に記載のがん治療法に加えることができる。

【０１８１】

特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に、本明細書に記載の固形癌を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、がん、特に、本明細書に記載の固形癌を治療するための方法を提供する（治療は、治療前と比較した、標的病変サイズの縮小、非標的病変サイズの縮小、及び／または、新規標的病変及び／または新規非標的病変の欠如をもたらす）。一実施形態では、がんは、表３に記載のがんである。このような方法は応用可能であり、本明細書に記載のがん治療法に加えることができる。

【０１８２】

特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に、本明細書に記載の固形癌を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、がん、特に、本明細書に記載の固形癌を治療するための方法を提供する（治療は、臨床的進行（例えば、がん関連悪液質または疼痛増加など）の予防または遅延をもたらす）。

【０１８３】

別の実施形態において、本明細書では、がん、特に、本明細書に記載の血液癌（例えば、リンパ腫など）を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、患者におけるＮＨＬの国際ワークショップ規準（ＩＷＣ）（Ｃｈｅｓｏｎ ＢＤ，Ｐｆｉｓｔｎｅｒ Ｂ，Ｊｕｗｅｉｄ，ＭＥ，ｅｔ．ａｌ．Ｒｅｖｉｓｅｄ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ｍａｌｉｇｎａｎｔ Ｌｙｍｐｈｏｍａ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ：２００７：（２５）５７９－５８６を参照のこと）が定める、治療効果を誘導するための方法を提供する。別の実施形態において、本明細書では、がん、特に、本明細書に記載の血液癌（例えば、リンパ腫など）を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物を投与することを含む、患者におけるＮＨＬの国際ワークショップ規準（ＩＷＣ）が定める完全寛解、部分寛解または安定を達成するための方法を提供する。別の実施形態において、本明細書では、がん、特に、本明細書に記載の血液癌（例えば、リンパ腫など）を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物を投与することを含む、患者におけるＮＨＬの国際ワークショップ規準（ＩＷＣ）が定める全生存期間、無増悪生存期間、無イベント生存期間、無病生存期間または無リンパ腫生存期間の延長を達成するための方法を提供する。このような方法は応用可能であり、本明細書に記載のがん治療法に加えることができる。

【０１８４】

別の実施形態において、本明細書では、がん、特に、多発性骨髄腫を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、患者における多発性骨髄腫の効果判定国際統一基準（ＩＵＲＣ）（Ｄｕｒｉｅ ＢＧＭ，Ｈａｒｏｕｓｓｅａｕ Ｊ－Ｌ，Ｍｉｇｕｅｌ ＪＳ，ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ｕｎｉｆｏｒｍ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｍｙｅｌｏｍａ．Ｌｅｕｋｅｍｉａ，２００６；（１０）１０：１－７を参照のこと）が定める治療効果を誘導するための方法を提供する。別の実施形態において、本明細書では、がん、特に、多発性骨髄腫を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、患者における多発性骨髄腫の効果判定国際統一基準（ＩＵＲＣ）が定める厳密完全寛解、完全寛解、非常に良い部分寛解または部分寛解を達成するための方法を提供する。別の実施形態において、本明細書では、がん、特に、多発性骨髄腫を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、患者の全生存期間、無増悪生存期間、無イベント生存期間、無増悪期間または無病生存期間の延長を達成するための方法を提供する。このような方法は応用可能であり、本明細書に記載のがん治療法に加えることができる。

【０１８５】

別の実施形態において、本明細書では、がん、特に、多形膠芽腫（ＧＢＭ）を有する患者

に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、患者におけるＧＢＭの神経腫瘍の効果判定（ＲＡＮＯ）ワーキンググループ（Ｗｅｎ　Ｐ．，Ｍａｃｄｏｎａｌｄ，ＤＲ．，Ｒｅａｒｄｏｎ，ＤＡ．，ｅｔ　ａｌ．Ｕｐｄａｔｅｄ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　ｃｒｉｔｅｒｉａ　ｆｏｒ　ｈｉｇｈ－ｇｒａｄｅ　ｇｌｉｏｍａｓ：Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　ｉｎ　ｎｅｕｒｏ－ｏｎｃｏｌｏｇｙ　ｗｏｒｋｉｎｇ　ｇｒｏｕｐ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．２０１０；２８：１９６３－１９７２を参照のこと）が定める治療効果を誘導するための方法を提供する。一実施形態では、ＲＡＮＯは、ＧＢＭタイプの効果判定可能な対象に関する、治療１日目から６ヶ月時における対象の無増悪割合を明らかにするために用いられる。このような方法は応用可能であり、本明細書に記載のがん治療法に加えることができる。

【０１８６】

別の実施形態において、本明細書では、がん、特に、本明細書に記載の固形癌または血液癌を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、患者におけるＥａｓｔｅｒｎ　Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｇｒｏｕｐ　Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ　Ｓｔａｔｕｓ（ＥＣＯＧ）を改善するための方法を提供する。このような方法は応用可能であり、本明細書に記載のがん治療法に加えることができる。

【０１８７】

別の実施形態において、本明細書では、がん、特に、本明細書に記載の固形癌または血液癌を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、患者における陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）結果により評価される治療効果を誘導するための方法を提供する。特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に、本明細書に記載の固形癌または血液癌を有する患者に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む、がん、特に、本明細書に記載の固形癌または血液癌を治療するための方法を提供する（治療は、例えば、ＰＥＴイメージングで測定した腫瘍代謝活性の低下をもたらす）。このような方法は応用可能であり、本明細書に記載のがん治療法に加えることができる。

【０１８８】

本明細書に記載の方法に関する一部の実施形態では、アミノプリン化合物は、本明細書に記載の化合物である。一実施形態では、アミノプリン化合物は式（Ｉ）の化合物である。別の実施形態では、アミノプリン化合物は表１の化合物である。一実施形態では、アミノプリン化合物は、分子式、$C_{24}H_{27}N_7O_2FCl_3$を有する本明細書に記載のアミノプリン化合物である。一実施形態では、アミノプリン化合物は、（１ｓ，４ｓ）－４－（２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－８－（（２，４，６－トリクロロフェニル）アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－１－メチルシクロヘキサン－１－カルボキサミド、あるいは、名称、シス－４－［２－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロオキサン－４－イル］アミノ｝－８－（２，４，６－トリクロロアニリノ）－９Ｈ－プリン－９－イル］－１－メチルシクロヘキサン－１－カルボキサミド（化合物１）である。

【０１８９】

本明細書では、がん、特に、以前から本明細書に記載の固形癌または血液癌の治療を受けている患者に加え、以前には治療を受けていない患者を治療するための方法を更に提供する。一実施形態では、がんは、表３に示すがんである。このようながんは、表１に記載の化合物及び／または化合物１を含む本明細書に記載のアミノプリン化合物を用いて治療することができる。がん患者は異なる臨床症状を呈し臨床結果も異なるため、患者へと提供される治療は、彼／彼女の予後に応じて変化し得る。熟練した臨床医であれば、過度な実験をすることなく、個々のがん患者の治療に用いるのに有効となり得る、特定の第２薬剤、手術種、及び、非薬物ベース標準療法の種類を容易に決定することが可能であろう。

【０１９０】

バイオマーカー

一実施形態において、本明細書では、本明細書に記載のがんを有する対象内におけるバイオマーカーのレベルを調節するための方法を提供し、上記対象に、有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む。一部のこのような実施形態では、バイオマーカーの調節は、対象の生体試料、例えば、循環血液、皮膚生検材料、腫瘍生検材料、循環腫瘍細胞、毛髪及び／または尿などを用いて評価される。一実施形態では、生体試料は末梢血単核球（ＰＢＭＣ）である。このような実施形態では、バイオマーカーの調節量は、アミノプリン化合物またはその医薬組成物の投与前後におけるバイオマーカー量を比較することにより評価される。一部の実施形態では、バイオマーカーの調節は、ベースラインレベルと比較して、約１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または約１００％の低下である。一部のその他の実施形態では、バイオマーカーの調節は、ベースラインレベルと比較して、約１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または約１００％の上昇である。

【０１９１】

一部の実施形態では、バイオマーカーは、ＥＲＫ、ＲＳＫ１、ＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ５、ＤＵＳＰ６、ＢＭＦ、ＥＦＮＡ１、ＥＧＲ１、ＥＴＶ５、ＦＯＳ、ＦＯＳＬ１、ＧＪＡ１、ＩＬ－８、ｃＭｙｃ、サイクリンＤ１、ＹＡＰ、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、Ａｘｉｎ２、ＣＴＧＦ、ＡＲＥＧ、ＣＹＲ６１、ＣＸＣＬ１、ＨＡＳ２、ＨＥＳ１、ＭＡＦＦ、ＣＩＴＥＤ２、ＥＬＦ３またはＰＤ－Ｌ１である。一部のこのような実施形態では、調節は、ＥＲＫ及びＲＳＫ１のうちの１種または複数種のリン酸化レベルにおける測定値低下により測定される。一部の実施形態では、バイオマーカーの調節は、ベースラインレベルと比較して、約１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または約１００％の低下である。一部のその他の実施形態では、バイオマーカーの調節は、ベースラインレベルと比較して、約１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または約１００％の上昇である。

【０１９２】

一部の実施形態では、バイオマーカーは、ＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ６、サイクリンＤ１、ｃ－Ｍｙｃ、ＳＰＲＹ２及びＹＡＰのうちの１種または複数種である。一部のこのような実施形態では、調節は、ＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ６、サイクリンＤ１、ｃ－Ｍｙｃ及びＹＡＰのうちの１種または複数種におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの測定値低下により測定される。一部のこのような実施形態では、調節は、ＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ６、ＳＰＲＹ２、ｃ－Ｍｙｃ及びサイクリンＤ１のうちの１種または複数種におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの測定値低下により測定される。一部の実施形態では、バイオマーカーの調節は、ベースラインレベルと比較して、約１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または約１００％の低下である。

【０１９３】

一部の実施形態では、バイオマーカーは、ＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ６、サイクリンＤ１、ｃ－Ｍｙｃ、ＳＰＲＹ２及びＹＡＰのうちの１種または複数種である。一部のこのような実施形態では、調節は、ＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ６、サイクリンＤ１、ｃ－Ｍｙｃ及びＹＡＰのうちの１種または複数種におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの測定値低下により測定される。一部のこのような実施形態では、調節は、ＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ６、ＳＰＲＹ２、ｃ－Ｍｙｃ及びサイクリンＤ１のうちの１種または複数種におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの測定値低下により測定される。一部の実施形態では、バイオマーカーの調節は、ベースラインレベルと比較して、約１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または約１００％の低下である。

【０１９４】

一部の実施形態では、バイオマーカーは、ＤＵＳＰ５、ＤＵＳＰ６、ＥＧＲ１、ＥＴＶ５

、ＦＯＳ、ＦＯＳＬ１、ＩＬ－８、ＳＰＲＹ２及びＳＰＲＹ４のうちの１種または複数種である。一部のこのような実施形態では、調節は、ＤＵＳＰ５、ＤＵＳＰ６、ＥＧＲ１、ＥＴＶ５、ＦＯＳ、ＦＯＳＬ１、ＩＬ－８、ＳＰＲＹ２及びＳＰＲＹ４のうちの１種または複数種におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの測定値低下により測定される。一部の実施形態では、バイオマーカーの調節は、ベースラインレベルと比較して、約１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または約１００％の低下である。

【０１９５】

一部の実施形態では、バイオマーカーは、ＢＭＦ及びＥＦＮＡのうちの１種または複数種である。一部のこのような実施形態では、調節は、ＢＭＦ及びＥＦＮＡ１のうちの１種または複数種におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの測定値上昇により測定される。一部の実施形態では、バイオマーカーの調節は、ベースラインレベルと比較して、約１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または約１００％の上昇である。

【０１９６】

一部の実施形態では、バイオマーカーはＧＪＡ１である。一部のこのような実施形態では、調節は、ＧＪＡ１のうちの１種または複数種におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの測定値調節により測定される。一部のこのような実施形態では、バイオマーカーの調節は、ベースラインレベルと比較して、約１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または約１００％の低下である。一部の実施形態では、バイオマーカーの調節は、ベースラインレベルと比較して、約１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または約１００％の上昇である。

【０１９７】

一部の実施形態では、バイオマーカーは、Ａｘｉｎ２、ＣＴＧＦ、Ｃｕｒ６１及びＡＲＥＧのうちの１種または複数種である。一部のこのような実施形態では、調節は、Ａｘｉｎ２、ＣＴＧＦ及びＡＲＥＧのうちの１種または複数種におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの測定値低下により測定される。一部の実施形態では、バイオマーカーの調節は、ベースラインレベルと比較して、約１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または約１００％の低下である。

【０１９８】

一部の実施形態では、バイオマーカーは、ＣＹＲ６１、ＣＸＣＬ１、ＨＡＳ２、ＨＥＳ１及びＭＡＦＦのうちの１種または複数種である。一部のこのような実施形態では、調節は、ＣＹＲ６１、ＣＸＣＬ１、ＨＡＳ２、ＨＥＳ１及びＭＡＦＦのうちの１種または複数種におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの測定値低下により測定される。一部の実施形態では、バイオマーカーの調節は、ベースラインレベルと比較して、約１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または約１００％の低下である。

【０１９９】

一部の実施形態では、バイオマーカーは、ＣＩＴＥＤ２及びＥＬＦ３のうちの１種または複数種である。一部のこのような実施形態では、調節は、ＣＩＴＥＤ２及びＥＬＦ３のうちの１種または複数種におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの測定値上昇により測定される。一部の実施形態では、バイオマーカーの調節は、ベースラインレベルと比較して、約１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または約１００％の上昇である。

【０２００】

一部の実施形態では、バイオマーカーはＰＤ－Ｌ１である。一部の実施形態では、バイオマーカーレベルの調節は、ＰＤ－Ｌ１の細胞表面発現レベル低下である。一部の実施形態では、バイオマーカーの調節は、ベースラインレベルと比較して、約１０％、２０％、２

５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または約１００％の低下である。

【０２０１】

別の実施形態では、バイオマーカーはＩＦＮγまたはＩＬ－２である。一部のこのような実施形態では、バイオマーカーレベルの調節は、ＩＦＮγまたはＩＬ－２におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの上昇である。一部のこのような実施形態では、ＩＦＮγまたはＩＬ－２におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの調節は、ベースラインレベルと比較して、約１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または約１００％の上昇である。

【０２０２】

別の実施形態では、バイオマーカーはＩＬ－８である。一部のこのような実施形態では、バイオマーカーレベルの調節は、ＩＬ－８におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの低下である。一部のこのような実施形態では、ＩＬ－８におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの調節は、ベースラインレベルと比較して、約１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または約１００％の低下である。

【０２０３】

一実施形態において、本明細書では、本明細書に記載のがんを有する対象内のＥＲＫ及び／またはＲＳＫ１のリン酸化を阻害するための方法を提供し、上記対象に、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを含む。一部のこのような実施形態では、リン酸化の阻害は、対象の生体試料（循環血液及び／または腫瘍細胞、皮膚生検材料及び／または腫瘍生検材料または腫瘍吸引物など）を用いて評価される。このような実施形態では、リン酸化阻害量は、本明細書で提供するアミノプリン化合物またはその医薬組成物の投与前後におけるリン酸化ＥＲＫ及び／またはリン酸化ＲＳＫ１の量を比較することにより評価される。特定の実施形態において、本明細書では、本明細書に記載のがんを有する対象内のＥＲＫ及び／またはＲＳＫ１のリン酸化阻害を測定するための方法を提供し、上記対象に、本明細書で提供する有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与すること、上記対象内におけるリン酸化ＥＲＫ及び／またはリン酸化ＲＳＫ１の量を測定すること、及び、本明細書で提供する有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与する前に、リン酸化ＥＲＫ及び／またはリン酸化ＲＳＫの上記量を上記対象内における量と比較することを含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。

【０２０４】

特定の実施形態において、本明細書では、本明細書に記載のがんを有する対象の生体試料内のＥＲＫ及び／またはＲＳＫ１のリン酸化を阻害するための方法を提供し、上記対象に、本明細書で提供する有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与すること、及び、本明細書で提供する上記アミノプリン化合物またはその医薬組成物の投与前後における対象の生体試料内のリン酸化ＥＲＫ及び／またはリン酸化ＲＳＫ１の量を比較することを含む（本明細書で提供する上記アミノプリン化合物またはその医薬組成物の投与前に得た上記生体試料内のリン酸化ＥＲＫ及び／またはリン酸化ＲＳＫ１の量と比較して、本明細書で提供する上記アミノプリン化合物の投与後に得た上記生体試料内のリン酸化ＥＲＫ及び／またはリン酸化ＲＳＫ１がより少ないということは、阻害を示す）。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。

【０２０５】

本明細書では、患者がアミノプリン化合物またはその医薬組成物の影響を受けやすいかどうかを決定するための方法を更に提供し、上記患者に、上記アミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与すること、及び、上記患者へのアミノプリン化合物またはその医薬組

成物の投与前後における上記患者由来の生体試料内におけるリン酸化ＥＲＫ及び／またはリン酸化ＲＳＫ１の量を測定することにより、上記患者内においてＥＲＫ及び／またはＲＳＫ１のリン酸化が阻害されるか否かを決定することを含む（ＥＲＫリン酸化及び／またはＲＳＫ１リン酸化の阻害は、上記患者が上記アミノプリン化合物の影響を受けやすいということを示す）。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。

【０２０６】

本明細書では、患者におけるＥＲＫ及び／またはＲＳＫ１のリン酸化を阻害することで治療可能ながんを治療するための有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を測定するための方法を更に提供し、上記患者に、様々な用量の上記アミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与すること、及び、上記患者へのそれぞれの用量のアミノプリン化合物の投与前後における上記患者由来の生体試料内におけるリン酸化ＥＲＫ及び／またはリン酸化ＲＳＫ１の量を測定することにより、それぞれの用量の上記アミノプリン化合物またはその医薬組成物による上記患者におけるＥＲＫ及び／またはＲＳＫ１リン酸化阻害の量を測定することを含む（少なくとも約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、または、約５０％超のＥＲＫ及び／またはＲＳＫ１のリン酸化阻害は、有効量のアミノプリン化合物に相当する）。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物またはその医薬組成物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。

【０２０７】

本明細書では、がんを有する患者におけるアミノプリン化合物治療に対する効果を予測するための方法を更に提供し、方法は、ａ）患者のがん由来の生物学的試験用試料を得ること、ｂ）上記生物学的試験用試料内におけるＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ５、ＤＵＳＰ６、ＥＧＲ１、ＥＴＶ５、ＦＯＳ、ＦＯＳＬ１、ＩＬ－８、ｃＭｙｃ、サイクリンＤ１、ＹＡＰ、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、Ａｘｉｎ２、ＣＴＧＦ、ＡＲＥＧ、ＣＹＲ６１、ＣＸＣＬ１、ＨＡＳ２、ＨＥＳ１及びＭＡＦＦのうちの１種または複数種のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを得ること、ｃ）上記ｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを生物学的野生型試料のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルと比較することを含む（上記生物学的野生型試料と比較した、上記患者の生物学的試験用試料におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの低下は、上記患者のがんにおけるアミノプリン化合物治療に対する効果である可能性が高いことを示す）。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。

【０２０８】

本明細書では、がんを有する患者におけるアミノプリン化合物治療に対する治療効果を予測するための方法を更に提供し、方法は、ａ）患者のがん由来の生物学的試験用試料を得ること、ｂ）上記生物学的試験用試料内におけるＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ５、ＤＵＳＰ６、ＥＧＲ１、ＥＴＶ５、ＦＯＳ、ＦＯＳＬ１、ＩＬ－８、ｃＭｙｃ、サイクリンＤ１、ＹＡＰ、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、Ａｘｉｎ２、ＣＴＧＦ、ＡＲＥＧ、ＣＹＲ６１、ＣＸＣＬ１、ＨＡＳ２、ＨＥＳ１及びＭＡＦＦのうちの１種または複数種のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを得ること、ｃ）上記ｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを生物学的野生型試料のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルと比較することを含む（ｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの低下は、上記患者における上記アミノプリン化合物治療に対する治療効果である可能性が高いことを示す）。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生

体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。
【０２０９】
本明細書では、患者がアミノプリン化合物の影響を受けやすいかどうかを決定するための方法を更に提供し、上記患者に上記アミノプリン化合物を投与すること、及び、上記患者へのアミノプリン化合物の投与前後における上記患者由来の生体試料内におけるＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ５、ＤＵＳＰ６、ＥＧＲ１、ＥＴＶ５、ＦＯＳ、ＦＯＳＬ１、ＩＬ－８、ｃＭｙｃ、サイクリンＤ１、ＹＡＰ、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、Ａｘｉｎ２、ＣＴＧＦ、ＡＲＥＧ、ＣＹＲ６１、ＣＸＣＬ１、ＨＡＳ２、ＨＥＳ１及びＭＡＦＦのうちの１種または複数種のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの量を測定することにより、上記患者内において、ＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ５、ＤＵＳＰ６、ＥＧＲ１、ＥＴＶ５、ＦＯＳ、ＦＯＳＬ１、ＩＬ－８、ｃＭｙｃ、サイクリンＤ１、ＹＡＰ、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、Ａｘｉｎ２、ＣＴＧＦ、ＡＲＥＧ、ＣＹＲ６１、ＣＸＣＬ１、ＨＡＳ２、ＨＥＳ１及びＭＡＦＦのうちの１種または複数種のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルが阻害されるか否かを決定することを含む。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。
【０２１０】
本明細書では、患者内におけるＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ５、ＤＵＳＰ６、ＥＧＲ１、ＥＴＶ５、ＦＯＳ、ＦＯＳＬ１、ＩＬ－８、ｃＭｙｃ、サイクリンＤ１、ＹＡＰ、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、Ａｘｉｎ２、ＣＴＧＦ、ＡＲＥＧ、ＣＹＲ６１、ＣＸＣＬ１、ＨＡＳ２、ＨＥＳ１及びＭＡＦＦのうちの１種または複数種のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを阻害することで治療可能ながんを治療するための有効量のアミノプリン化合物を測定するための方法を更に提供し、上記患者に、様々な用量の上記アミノプリン化合物を投与すること、及び、上記患者へのそれぞれの用量のアミノプリン化合物の投与前後における上記患者由来の生体試料内におけるＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ５、ＤＵＳＰ６、ＥＧＲ１、ＥＴＶ５、ＦＯＳ、ＦＯＳＬ１、ＩＬ－８、ｃＭｙｃ、サイクリンＤ１、ＹＡＰ、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、Ａｘｉｎ２、ＣＴＧＦ、ＡＲＥＧ、ＣＹＲ６１、ＣＸＣＬ１、ＨＡＳ２、ＨＥＳ１及びＭＡＦＦのうちの１種または複数種のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの量を測定することにより、上記患者内におけるそれぞれの用量の上記アミノプリン化合物に起因する、ＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ５、ＤＵＳＰ６、ＥＧＲ１、ＥＴＶ５、ＦＯＳ、ＦＯＳＬ１、ＩＬ－８、ｃＭｙｃ、サイクリンＤ１、ＹＡＰ、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、Ａｘｉｎ２、ＣＴＧＦ、ＡＲＥＧ、ＣＹＲ６１、ＣＸＣＬ１、ＨＡＳ２、ＨＥＳ１及びＭＡＦＦのうちの１種または複数種のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの阻害量を測定することを含む。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。
【０２１１】
本明細書では、がんを有する患者におけるアミノプリン化合物治療に対する効果を予測するための方法を更に提供し、方法は、ａ）患者のがん由来の生物学的試験用試料を得ること、ｂ）上記生物学的試験用試料内におけるＢＭＦ、ＥＦＮＡ１、ＣＩＴＥＤ２及びＥＬＦ３のうちの１種または複数種のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを得ること、ｃ）上記ｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを生物学的野生型試料のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルと比較することを含む（上記生物学的野生型試料と比較した、上記患者の生物学的試験用試料におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの上昇は、上記患者のがんにおけるアミノプリン化合物治療に対する効果である可能性が高いことを示す）。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態で

は、生体試料は循環腫瘍細胞である。

【０２１２】

本明細書では、がんを有する患者におけるアミノプリン化合物治療に対する治療効果を予測するための方法を更に提供し、方法は、ａ）患者のがん由来の生物学的試験用試料を得ること、ｂ）上記生物学的試験用試料内におけるＢＭＦ、ＥＦＮＡ１、ＣＩＴＥＤ２及びＥＬＦ３のうちの１種または複数種のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを得ること、ｃ）上記ｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを生物学的野生型試料のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルと比較することを含む（ｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの上昇は、上記患者における上記アミノプリン化合物治療に対する治療効果である可能性が高いことを示す）。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。

【０２１３】

本明細書では、患者がアミノプリン化合物の影響を受けやすいかどうかを決定するための方法を更に提供し、上記患者に上記アミノプリン化合物を投与すること、及び、上記患者へのアミノプリン化合物の投与前後における上記患者由来の生体試料内におけるＢＭＦ、ＥＦＮＡ１、ＣＩＴＥＤ２及びＥＬＦ３のうちの１種または複数種のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの量を測定することにより、上記患者内において、ＢＭＦ、ＥＦＮＡ１、ＣＩＴＥＤ２及びＥＬＦ３のうちの１種または複数種のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルが上昇するか否かを決定することを含む。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。

【０２１４】

本明細書では、患者内におけるＢＭＦ、ＥＦＮＡ１、ＣＩＴＥＤ２及びＥＬＦ３のうちの１種または複数種のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを上昇させることで治療可能ながんを治療するための有効量のアミノプリン化合物を測定するための方法を更に提供し、上記患者に、様々な用量の上記アミノプリン化合物を投与すること、及び、上記患者へのそれぞれの用量のアミノプリン化合物の投与前後における上記患者由来の生体試料内におけるＢＭＦ、ＥＦＮＡ１、ＣＩＴＥＤ２及びＥＬＦ３のうちの１種または複数種のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの量を測定することにより、上記患者内におけるそれぞれの用量の上記アミノプリン化合物に起因する、ＢＭＦ、ＥＦＮＡ１、ＣＩＴＥＤ２及びＥＬＦ３のうちの１種または複数種のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの上昇量を測定することを含む。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。

【０２１５】

本明細書では、がんを有する患者におけるアミノプリン化合物またはその医薬組成物治療に対する効果を予測するための方法を更に提供し、方法は、ａ）患者のがん由来の生物学的試験用試料を得ること、ｂ）上記生物学的試験用試料内におけるＧＪＡ１のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを得ること、ｃ）上記ｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを生物学的野生型試料のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルと比較することを含む（上記生物学的野生型試料と比較した、上記患者の生物学的試験用試料におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの低下は、上記患者のがんにおけるアミノプリン化合物治療に対する効果である可能性が高いことを示す）。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。

【０２１６】
本明細書では、がんを有する患者におけるアミノプリン化合物治療に対する治療効果を予測するための方法を更に提供し、方法は、ａ）患者のがん由来の生物学的試験用試料を得ること、ｂ）上記生物学的試験用試料内におけるＧＪＡ１のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを得ること、ｃ）上記ｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを生物学的野生型試料のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルと比較することを含む（ｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの低下は、上記患者における上記アミノプリン化合物治療に対する治療効果である可能性が高いことを示す）。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。
【０２１７】
本明細書では、患者がアミノプリン化合物の影響を受けやすいかどうかを決定するための方法を更に提供し、上記患者に上記アミノプリン化合物を投与すること、及び、上記患者へのアミノプリン化合物の投与前後における上記患者由来の生体試料内におけるＧＪＡ１のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの量を測定することにより、上記患者内において、ＧＪＡ１のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルが阻害されるか否かを決定することを含む。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。
【０２１８】
本明細書では、患者内におけるＧＪＡ１のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを阻害することで治療可能ながんを治療するための有効量のアミノプリン化合物を測定するための方法を更に提供し、上記患者に、様々な用量の上記アミノプリン化合物を投与すること、及び、上記患者へのそれぞれの用量のアミノプリン化合物の投与前後における上記患者由来の生体試料内におけるＧＪＡ１のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの量を測定することにより、上記患者内におけるそれぞれの用量の上記アミノプリン化合物に起因する、ＧＪＡ１のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの阻害量を測定することを含む。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。
【０２１９】
本明細書では、がんを有する患者におけるアミノプリン化合物治療に対する効果を予測するための方法を更に提供し、方法は、ａ）患者のがん由来の生物学的試験用試料を得ること、ｂ）上記生物学的試験用試料内におけるＧＪＡ１のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを得ること、ｃ）上記ｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを生物学的野生型試料のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルと比較することを含む（上記生物学的野生型試料と比較した、上記患者の生物学的試験用試料におけるｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの上昇は、上記患者のがんにおけるアミノプリン化合物治療に対する効果である可能性が高いことを示す）。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。
【０２２０】
本明細書では、がんを有する患者におけるアミノプリン化合物治療に対する治療効果を予測するための方法を更に提供し、方法は、ａ）患者のがん由来の生物学的試験用試料を得ること、ｂ）上記生物学的試験用試料内におけるＧＪＡ１のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを得ること、ｃ）上記ｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを生物

学的野生型試料のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルと比較することを含む（ｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの上昇は、上記患者における上記アミノプリン化合物治療に対する治療効果である可能性が高いことを示す）。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。

【０２２１】

本明細書では、患者がアミノプリン化合物の影響を受けやすいかどうかを決定するための方法を更に提供し、上記患者に上記アミノプリン化合物を投与すること、及び、上記患者へのアミノプリン化合物の投与前後における上記患者由来の生体試料内におけるＧＪＡ１のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの量を測定することにより、上記患者内において、ＧＪＡ１のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルが上昇するか否かを決定することを含む。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。

【０２２２】

本明細書では、患者内におけるＧＪＡ１のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルを上昇させることで治療可能ながんを治療するための有効量のアミノプリン化合物を測定するための方法を更に提供し、上記患者に、様々な用量の上記アミノプリン化合物を投与すること、及び、上記患者へのそれぞれの用量のアミノプリン化合物の投与前後における上記患者由来の生体試料内におけるＧＪＡ１のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの量を測定することにより、上記患者内におけるそれぞれの用量の上記アミノプリン化合物に起因する、ＧＪＡ１のｍＲＮＡ及び／またはタンパク質発現レベルの上昇量を測定することを含む。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。

【０２２３】

本明細書では、がんを有する患者におけるアミノプリン化合物治療に対する効果を予測するための方法を更に提供し、方法は、ａ）患者のがん由来の生物学的試験用試料を得ること、ｂ）上記生物学的試験用試料内におけるＰＤ－Ｌ１の細胞表面発現レベルを得ること、ｃ）ＰＤ－Ｌ１の上記細胞表面発現レベルを生物学的野生型試料におけるＰＤ－Ｌ１の細胞表面発現レベルと比較することを含む（ＰＤ－Ｌ１の細胞表面発現レベルの低下は、上記患者のがんにおけるアミノプリン化合物治療に対する効果である可能性が高いことを示す）。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。

【０２２４】

本明細書では、がんを有する患者におけるアミノプリン化合物治療に対する治療効果を予測するための方法を更に提供し、方法は、ａ）患者のがん由来の生物学的試験用試料を得ること、ｂ）上記生物学的試験用試料内におけるＰＤ－Ｌ１の細胞表面発現レベルを得ること、ｃ）ＰＤ－Ｌ１の上記細胞表面発現レベルを生物学的野生型試料におけるＰＤ－Ｌ１の細胞表面発現レベルと比較することを含む（ＰＤ－Ｌ１の細胞表面発現レベルの低下は、上記患者における上記アミノプリン化合物治療に対する治療効果である可能性が高いことを示す）。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。

【０２２５】
本明細書では、患者がアミノプリン化合物の影響を受けやすいかどうかを決定するための方法を更に提供し、上記患者に上記アミノプリン化合物を投与すること、及び、上記患者へのアミノプリン化合物の投与前後における上記患者由来の生体試料内におけるＰＤ－Ｌ１の細胞表面発現レベルの量を測定することにより、上記患者内において、ＰＤ－Ｌ１の細胞表面発現レベルが阻害されるか否かを決定することを含む。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。
【０２２６】
本明細書では、患者内におけるＰＤ－Ｌ１の細胞表面発現レベルにより治療可能ながんを治療するための有効量のアミノプリン化合物を測定するための方法を更に提供し、上記患者に、様々な用量の上記アミノプリン化合物を投与すること、及び、上記患者へのそれぞれの用量のアミノプリン化合物の投与前後における上記患者由来の生体試料内におけるＰＤ－Ｌ１の細胞表面発現レベルの量を測定することにより、上記患者内におけるそれぞれの用量の上記アミノプリン化合物に起因する、ＰＤ－Ｌ１の細胞表面発現レベルの阻害量を測定することを含む。一部のこのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の有効量のアミノプリン化合物を投与することを更に含む。一部の実施形態では、生体試料は腫瘍生検材料である。別の実施形態では、生体試料はＰＢＭＣである。更に別の実施形態では、生体試料は循環腫瘍細胞である。
【０２２７】
併用療法
本明細書で提供するアミノプリン化合物はまた、本明細書に記載のがんの治療及び／または予防に有用なその他の治療薬と組み合わせられ得るか、それと組み合わせて使用され得る。
【０２２８】
一実施形態において、本明細書では、患者に、１種または複数種の第２の活性薬剤と組み合わせて、また任意選択的に放射線治療、輸血または外科手術と組み合わせて、本明細書で提供するアミノプリン化合物を投与することを含む、がんを治療、予防または管理するための方法を提供する。第２の活性薬剤の例は、本明細書に開示されている。
【０２２９】
本明細書で使用する場合、用語「組み合わせて」は、２種以上の治療薬（例えば、１種または複数種の予防薬及び／または治療薬）の使用を含む。しかしながら、用語「組み合わせて」の使用は、治療薬（例えば、予防薬及び／または治療薬）が疾患または障害を有する患者に投与される順序を制限しない。第１の治療薬（例えば、予防薬または治療薬、例えば、本明細書で提供するアミノプリン化合物など）は、第２の治療薬（例えば、予防薬または治療薬）の投与前（例えば、５分、１５分、３０分間、４５分、１時間、２時間、４時間、６時間、１２時間、２４時間、４８時間、７２時間、９６時間、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、８週間、または１２週間前）に、それと同時に、またはその後（例えば、５分、１５分、３０分、４５分、１時間、２時間、４時間、６時間、１２時間、２４時間、４８時間、７２時間、９６時間、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、８週間、または１２週間後）に、対象へと投与され得る。本明細書においては、３剤併用もまた検討される。
【０２３０】
本明細書で提供するアミノプリン化合物及び１種または複数種の第２の活性薬剤の患者への投与は、同一または別々の投与経路を用いて、同時または連続的に行ってもよい。特定の活性剤に用いる特定の投与経路の適性は、活性剤そのもの（例えば、活性剤が血流に入る前に分解されずに経口投与可能であるかどうか）、及び、治療するがんによって異なる。
【０２３１】
アミノプリン化合物の投与経路は、第２の治療薬の投与経路に依存しない。したがって、

これらの実施形態によれば、アミノプリン化合物は、静脈内投与され、第２の治療薬は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸、経類、鼻腔内、リポソーム、吸入により、膣内、眼内、カテーテルまたはステントによる局所送達により、皮下、脂肪内、関節内、硬膜内、または徐放剤形により投与され得る。一実施形態では、アミノプリン化合物及び第２の治療薬は、同一の投与方法、例えば、経口で投与される。別の実施形態において、アミノプリン化合物が、ある投与方法、例えば、経口で投与される一方、第２の薬剤（抗がん剤）は、別の投与方法、例えば、ＩＶで投与される。

【０２３２】

一実施形態では、第２の活性薬剤を、約１～約１０００ｍｇ、約５～約５００ｍｇ、約１０～約３５０ｍｇ、約５０～約２００ｍｇ、約１～約１００ｍｇ、約１～約２００ｍｇ、約１～約３００ｍｇ、約１～約４００ｍｇ、または、約１～約５００ｍｇの量で、１日１回または１日２回、例えば、経口、静脈内または皮下で投与する。第２の活性薬剤の特定の量は、用いる特定の薬剤、治療または管理する疾患の種類、疾患の重症度及びステージ、ならびに、患者へと同時に投与される本明細書に記載のアミノプリン化合物及び任意の追加の活性薬剤の量によって決まる。一実施形態では、本明細書に記載の投与量はヒト患者用である。

【０２３３】

本明細書で提供する方法及び組成物において、１種または複数種の第２の活性成分または活性薬剤を、アミノプリン化合物と共に用いてもよい。第２の活性薬剤は、大分子（例えば、タンパク質）または小分子（例えば、合成無機分子、有機金属分子または有機分子）であってもよい。

【０２３４】

大分子活性薬剤の例としては、造血成長因子、サイトカイン、ならびにモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体、特に、がん抗原への治療抗体が挙げられるがこれらに限定されない。典型的な大分子活性薬剤は、天然タンパク質、合成タンパク質または組換えタンパク質などの生体分子である。本明細書で提供する方法及び組成物に特に有用なタンパク質としては、インビトロまたはインビボでの造血前駆細胞及びリンパ球産生細胞の生存及び／または増殖を促進するタンパク質が挙げられる。その他の有用なタンパク質は、インビトロまたはインビボで、細胞内における委任造血前駆細胞の分裂及び分化を刺激する。特定のタンパク質としては、インターロイキン、例えば、ＩＬ－２（組換えＩＬ－２（「ｒＩＬ２」）及びカナリア痘ＩＬ－２を含む）、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２及びＩＬ－１８など、インターフェロン、例えば、インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－ｎ１、インターフェロンα－ｎ３、インターフェロンβ－Ｉａ及びインターフェロンγ－Ｉｂなど、ＧＭ－ＣＦ及びＧＭ－ＣＳＦ、ならびに、ＥＰＯが挙げられるがこれらに限定されない。

【０２３５】

特定の実施形態では、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＳＣＦまたはＥＰＯを、４週間サイクルまたは６週間サイクルにおける約５日間にわたり、約１～約７５０ｍｇ／ｍ^2／日、約２５～約５００ｍｇ／ｍ^2／日、約５０～約２５０ｍｇ／ｍ^2／日、または、約５０～約２００ｍｇ／ｍ^2／日の範囲の量で皮下投与する。特定の実施形態では、ＧＭ－ＣＳＦを、２時間にわたり約６０～約５００ｍｃｇ／ｍ^{2}の量で静脈内投与してもよく、あるいは、約５～約１２ｍｃｇ／ｍ^2／日の量で皮下投与してもよい。特定の実施形態では、Ｇ－ＣＳＦを、最初に約１ｍｃｇ／ｋｇ／日の量で皮下投与してもよく、また、総顆粒球数の増加に応じて調節してもよい。維持量のＧ－ＣＳＦを、約３００ｍｃｇ（小柄な患者）または４８０ｍｃｇの量で皮下投与してもよい。特定の実施形態では、ＥＰＯを、週に３回、１０，０００単位の量で皮下投与してもよい。

【０２３６】

本方法及び本組成物に使用可能な特定のタンパク質としては、フィルグラスチム、サルグラモスチム及び組換えＥＰＯが挙げられるがこれらに限定されない。

【０２３７】

ＧＭ－ＣＳＦの組換え及び変異形態は、米国特許番号５，３９１，４８５、５，３９３，８７０及び５，２２９，４９６に記載のとおりに調製可能である（それら全ては参照として本明細書に組み込まれる）。Ｇ－ＣＳＦの組換え及び変異形態は、米国特許４，８１０，６４３、４，９９９，２９１、５，５２８，８２３及び５，５８０，７５５に記載のとおりに調製可能である（それら全体は参照として本明細書に組み込まれる）。

【０２３８】

また、本明細書で提供するアミノプリン化合物と組み合わせて使用するために提供されるタンパク質は、未変性タンパク質、天然タンパク質及び組換えタンパク質である。元となるタンパク質の薬理活性のうち少なくとも一部をインビボで示す天然タンパク質の変異体及び誘導体（例えば、修飾形態）もまた包含される。変異体の例としては、天然形態のタンパク質中の対応する残基とは異なる１つまたは複数のアミノ酸残基を有するタンパク質が挙げられるがこれらに限定されない。また、用語「変異体」に包含されるのは、通常は天然形態（例えば、非グリコシル化形態）で存在する、炭水化物部分を欠くタンパク質である。誘導体の例としては、ＰＥＧ化誘導体、及び、ＩｇＧ１またはＩｇＧ３をタンパク質または目的タンパク質の活性部位に融合することにより形成されたタンパク質などの融合タンパク質が挙げられるがこれらに限定されない。例えば、Ｐｅｎｉｃｈｅｔ，Ｍ．Ｌ．ａｎｄ Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｓ．Ｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２４８：９１－１０１（２００１）を参照されたい。

【０２３９】

本明細書で提供するアミノプリン化合物と組み合わせて使用可能な抗体としては、モノクローナル抗体及びポリクローナル抗体が挙げられる。抗体の例としては、トラスツズマブ、リツキシマブ、ベバシズマブ、ペルツズマブ、トシツモマブ、エドレコロマブ及びＧ２５０が挙げられるがこれらに限定されない。アミノプリン化合物はまた、抗ＴＮＦ－α抗体及び／または抗ＥＧＦＲ抗体（例えば、セツキシマブまたはパニツムマブなど）と組み合わせてもよく、または、それらと組み合わせて使用してもよい。

【０２４０】

本明細書で提供するアミノプリン化合物と組み合わせて使用可能な抗体としては、免疫チェックポイント阻害薬（例えば、抗ＣＴＬＡ４抗体、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗Ｔｉｍ－３抗体、抗Ｌａｇ－３抗体など）が挙げられる。一部のこのような実施形態では、ＰＤ－１抗体またはＰＤ－Ｌ１抗体は、例えば、アベルマブ、デュルバルマブ、ＭＥＤＩ０６８０、アテゾリズマブ、ＢＭＳ－９３６５５９、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブまたはＰＤＲ－００１である。１つのこのような実施形態では、抗Ｌａｇ－３抗体はＢＭＳ－９８６０１６である。

【０２４１】

本明細書で提供するアミノプリン化合物と組み合わせて使用可能な別の抗体としては、抗ＲＳＰＯ抗体が挙げられる。

【０２４２】

大分子活性薬剤は、抗がんワクチンの形態で投与され得る。例えば、ＩＬ－２、Ｇ－ＣＳＦ及びＧＭ－ＣＳＦなどのサイトカインを分泌するか、またはその分泌を引き起こすワクチンは、提供する方法及び医薬組成物に使用可能である。例えば、Ｅｍｅｎｓ，Ｌ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎｉｏｎ Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．３（１）：７７８４（２００１）を参照されたい。

【０２４３】

小分子である第２の活性薬剤はまた、本明細書で提供するアミノプリン化合物の投与に関連する副作用を軽減するために使用することができる。しかしながら、一部の大分子と同様、多くは、本明細書で提供するアミノプリン化合物と共に投与する場合（例えば、投与前、投与後または同時に）、相加効果または相乗効果をもたらすことが可能であると考えられている。小分子の第２の活性薬剤の例としては、抗がん剤、抗生物質、免疫抑制剤及びステロイドが挙げられるがこれらに限定されない。

【０２４４】

特定の実施形態では、第２の薬剤は、ＢＲＡＦ阻害剤、ＨＳＰ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、免疫調節化合物、またはＴＯＲキナーゼ阻害剤である。一部のこのような実施形態では、ＢＲＡＦ阻害剤は、ソラフェニブ、ダブラフェニブ、エンコラフェニブまたはベムラフェニブである。一部のこのような実施形態では、ＨＳＰ阻害剤は、ゲルダナマイシン、ガミトリニブ、ルミネスピブまたはラディシコールである。一部の実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、ジスルフィラム、オプロゾミブ、デランゾミブまたはイキサゾミブである。その他の実施形態では、ＦＬＴ３阻害剤は、キザルチニブ、ミドスタウリン、ソラフェニブ、スニチニブまたはレスタウルチニブである。一部のこのような実施形態では、ＭＥＫ阻害剤は、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、ＰＤ－３２５９０１、ＣＩ－１０４０（ＰＤ１８４３５２）またはＴＡＫ－７３３である。一部のその他の実施形態では、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、ＡＴ７８６７、ＡＺＤ８０５５、ＢＸ－９１２、シルミタセルチブ、ピクチリシブ、ＭＫ－２２０６またはピララリシブである。別の実施形態では、ＥＧＦＲ阻害剤は、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ（ＴＡＧＲＩＳＳＯ）、ロシレチニブまたはラパチニブである。一部のその他の実施形態では、ＴＯＲキナーゼ阻害剤は、ＣＣ－１１５、ＣＣ－２２３、ＯＳＩ－０２７、ＡＺＤ８０５５、サパニセルチブ、ダクトリシブ、ＢＧＴ２２６、ボクスタリシブ（ＳＡＲ－２４５４０９）、アピトリシブ、オミパリシブ（ＧＳＫ－２１２６４５８）、ＰＦ－０４６９１５０２、ゲダトリシブまたはＰＰ２４２である。一部の実施形態では、免疫調節化合物は、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、ＣＣ－２２０またはＣＣ－１２２である。

【０２４５】

本明細書に記載の方法または組成物に使用される別の抗がん剤の例としては、アシビシン、アクラルビシン、塩酸アコダゾール、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アルトレタミン、アンボマイシン、酢酸アメタントロン、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテパ、アゾトマイシン、バチマスタット、ベンゾデパ、ビカルタミド、塩酸ビサントレン、ビスナフィドジメシレート、ビゼレシン、硫酸ブレオマイシン、ブレキナールナトリウム、ブロピリミン、ブスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルベチマー、カルボプラチン、カルムスチン、塩酸カルビシン、カルゼレシン、セデフィンゴール、セレコキシブ（ＣＯＸ－２阻害剤）、クロラムブシル、シロレマイシン、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、メシル酸クリスナトール、シクロホスファミド、アラビノキシルシトシン、ダカルバジン、ダブラフェニブ、ダクチノマイシン、塩酸ダウノルビシン、デシタビン、デキソルマプラチン、デザグアニン、メシル酸デザグアニン、ジアジクオン、ドセタキセル、ドキソルビシン、塩酸ドキソルビシン、ドロロキシフェン、クエン酸ドロロキシフェン、プロピオン酸ドロモスタノロン、デュアゾマイシン、エダトレキサート、塩酸エフロルニチン、エルサミトルシン、エンロプラチン、エンプロマート、エピプロピジン、塩酸エピルビシン、エルブロゾール、塩酸エソルビシン、エストラムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、エタニダゾール、エトポシド、リン酸エトポシド、エトプリン、塩酸ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フロクスウリジン、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、フルロシタビン、ホスキドン、ホストリエシンナトリウム、ゲムシタビン、塩酸ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、塩酸イダルビシン、イホスファミド、イルモホシン、イプロプラチン、イリノテカン、塩酸イリノテカン、酢酸ランレオチド、レトロゾール、酢酸ロイプロリド、塩酸リアロゾール、ロメトレキソールナトリウム、ロムスチン、塩酸ロソキサントロン、マソプロコール、マイタンシン、塩酸メクロレタミン、酢酸メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトトレキサートナトリウム、メトプリン、メツレデパ、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリン、ミトマルシン、マイトマイシン、ミトスペル、ミトタン、塩酸ミトキサントロン、ミコフェノール酸、ノコダゾール、ノガラマイシン、オマセタキシン、オルマプラチン、オキシスラン、

パクリタキセル、注射懸濁液用パクリタキセルタンパク質結合粒子（アルブミン結合）（ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標））、ペグアスパルガーゼ、ペリオマイシン、ペンタムスチン、硫酸ペプロマイシン、ペルホスファミド、ピポブロマン、ピポスルファン、塩酸ピロキサントロン、プリカマイシン、プロメスタン、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニムスチン、塩酸プロカルバジン、ピューロマイシン、塩酸ピューロマイシン、ピラゾフリン、リボプリン、サフィンゴール、塩酸サフィンゴール、セムスチン、シムトラゼン、ソラフェニブ、スパルホサートナトリウム、スパルソマイシン、塩酸スピロゲルマニウム、スピロムスチン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェヌル、タリソマイシン、テコガランナトリウム、ドセタキセル、テガフール、塩酸テロキサントロン、テモポルフィン、テニポシド、テロキシロン、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾフリン、チラパザミン、クエン酸トレミフェン、酢酸トレストロン、リン酸トリシリビン、トリメトレキセート、グルクロン酸トリメトレキセート、トリプトレリン、塩酸ツブロゾール、ウラシルマスタード、ウレデパ、バプレオチド、ベムラフェニブ、ベルテポルフィン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、ビンデシン、硫酸ビンデシン、硫酸ビネピジン、硫酸ビングリシナート、硫酸ビンロイロシン、酒石酸ビノレルビン、硫酸ビンロシジン、硫酸ビンゾリジン、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、及び塩酸ゾルビシンが挙げられるがこれらに限定しない。

【０２４６】

本方法または本組成物に含まれるその他の抗がん剤としては、２０－エピ－１，２５ジヒドロキシビタミンＤ３、５－エチニルウラシル、アビラテロン、アクラルビシン、アシルフルベン、アデシペノール、アドゼレシン、アルデスロイキン、全ＴＫ型拮抗薬、アルトレタミン、アンバムスチン、アミドックス、アミホスチン、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンドログラホリド、血管新生阻害剤、拮抗薬Ｄ、拮抗薬Ｇ、アンタレリックス、抗背方化形態形成タンパク質１、抗アンドロゲン剤、前立腺癌、抗エストロゲン剤、抗新生物剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、グリシン酸アフィジコリン、アポトーシス遺伝子調節因子、アポトーシス調節因子、アプリン酸、ａｒａ－ＣＤＰ－ＤＬ－ＰＴＢＡ、アルギニンデアミナーゼ、アスラクリン、アタメスタン、アトリムスチン、アキシナスタチン１、アキシナスタチン２、アキシナスタチン３、アザセトロン、アザトキシン、アザチロシン、バッカチンＩＩＩ誘導体、バラノール、バチマスタット、ＢＣＲ／ＡＢＬ拮抗薬、ベンゾクロリン、ベンゾイルスタウロスポリン、βラクタム誘導体、βアレチン、βクラマイシンＢ、ベツリン酸、ｂＦＧＦ阻害剤、ビカルタミド、ビサントレン、ビスアジリジニルスペルミン、ビスナフィド、ビストラテンＡ、ビゼレシン、ブレフレート、ブロピリミン、ブドチタン、ブチオニンスルホキシミン、カルシポトリオール、カルホスチンＣ、カンプトテシン誘導体、カペシタビン、カルボキサミド－アミノ－トリアゾール、カルボキシアミドトリアゾール、ＣａＲｅｓｔ　Ｍ３、軟骨由来阻害剤、カルゼレシン、カゼインキナーゼ阻害剤（ＩＣＯＳ）、カスタノスペルミン、セクロピンＢ、セトロレリクス、クロリン、クロロキノキサリンスルホンアミド、シカプロスト、シスポルフィリン、クラドリビン、クロミフェン類似体、クロトリマゾール、コリスマイシンＡ、コリスマイシンＢ、コンブレタスタチンＡ４、コンブレタスタチン類似体、コナゲニン、クランベシジン８１６、クリスナトール、クリプトフィシン８、クリプトフィシンＡ誘導体、クラシンＡ、シクロペンタントラキノン、シクロプラタム、シペマイシン、シタラビンオクホスファート、細胞溶解因子、サイトスタチン、ダクリキシマブ、デシタビン、デヒドロジデムニンＢ、デスロレリン、デキサメタゾン、デキシホスファミド、デキスラゾキサン、デクスベラパミル、ジアジクオン、ジデムニンＢ、ジドックス、ジエチルノルスペルミン、ジヒドロ－５－アザシチジン、ジヒドロタキソール、９－ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン、ドセタキセル、ドコサノール、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、ドロロキシフェン、ドロナビノール、デュオカルマイシンＳＡ、エブセレン、エコムスチン、エデルホシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エレメン、エミテフール、エピルビシン、エプリステリド

、エストラムスチン類似体、エストロゲン作動薬、エストロゲン拮抗薬、エタニダゾール、リン酸エトポシド、エキセメスタン、ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フィルグラスチム、フィナステリド、フラボピリドール、フレゼラスチン、フルアステロン、フルダラビン、塩酸フルオロダウノルビシン、ホルフェニメクス、ホルメスタン、ホストリエシン、ホテムスチン、ガドリニウムテキサフィリン、硝酸ガリウム、ガロシタビン、ガニレリクス、ゼラチナーゼ阻害剤、ゲムシタビン、グルタチオン阻害剤、ヘプスルファム、ヘレグリン、ヘキサメチレンビスアセトアミド、ヒペリシン、イバンドロン酸、イダルビシン、イドキシフェン、イドラマントン、イルモホシン、イロマスタット、イマチニブ、イミキモド、免疫促進ペプチド、インスリン様成長因子１受容体阻害剤、インターフェロン作動薬、インターフェロン、インターロイキン、ヨーベングアン、ヨードドキソルビシン、４－イポメアノール、イロプラクト、イルソグラジン、イソベンガゾール、イソホモハリコンドリンＢ、イタセトロン、ジャスプラキノリド、カハラリドＦ、ラメラリン－Ｎトリアセテート、ランレオチド、レイナマイシン、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レプトルスタチン、レトロゾール、白血病阻害因子、白血球αインターフェロン、ロイプロリド＋エストロゲン＋プロゲステロン、リュープロレリン、レバミゾール、リアロゾール、直鎖ポリアミン類似体、親油性二糖ペプチド、親油性白金化合物、リッソクリナミド７、ロバプラチン、ロンブリシン、ロメトレキソール、ロニダミン、ロソキサントロン、ロキソリビン、ラルトテカン、ルテチウムテキサフィリン、リソフィリン、溶解性ペプチド、マイタンシン、マンノスタチンＡ、マリマスタット、マソプロコール、マスピン、マトリライシン阻害剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、メノガリル、メルバロン、メテレリン、メチオニナーゼ、メトクロプラミド、ＭＩＦ阻害剤、ミフェプリストン、ミルテフォシン、ミリモスチム、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン類似体、ミトナフィド、マイトトキシン線維芽細胞増殖因子－サポリン、ミトキサントロン、モファロテン、モルグラモスチム、セツキシマブ、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、モノホスホリルリピドＡ＋マイコバクテリウム細胞壁ｓｋ、モピダモール、マスタード抗がん剤、ミカペルオキシドＢ、マイコバクテリア細胞壁抽出物、ミリアポロン、Ｎ－アセチルジナリン、Ｎ置換ベンズアミド、ナファレリン、ナグレスチップ、ナロキソン＋ペンタゾシン、ナパビン、ナフテルピン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ネモルビシン、ネリドロン酸、ニルタミド、ニサマイシン、一酸化窒素調節因子、窒素酸化物抗酸化剤、ニトルリン、オブリメルセン、Ｏ６－ベンジルグアニン、オクトレオチド、オキセノン、オリゴヌクレオチド、オナプリストン、オンダンセトロン、オンダンセトロン、オラシン、経口サイトカイン誘導物質、オルマプラチン、オサテロン、オキサリプラチン、オキサウノマイシン、パクリタキセル、パクリタキセル類似体、パクリタキセル誘導体、注射懸濁液用パクリタキセルタンパク質結合粒子（アルブミン結合）（ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標））、パラウアミン、パルミトイルリゾキシン、パミドロン酸、パナキシトリオール、パノミフェン、パラバクチン、パゼリプチン、ペグアスパルガーゼ、ペルデシン、ペントサン多硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ペントロゾール、ペルフルブロン、ペルホスファミド、ペリリルアルコール、フェナジノマイシン、酢酸フェニル、ホスファターゼ阻害剤、ピシバニール、塩酸ピロカルピン、ピラルビシン、ピリトレキシム、プラセチンＡ、プラセチンＢ、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤、白金錯体、白金化合物、白金－トリアミン錯体、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プロピルビス－アクリドン、プロスタグランジンＪ２、プロテアソーム阻害剤、タンパク質Ａ系免疫調節因子、プロテインキナーゼＣ阻害剤、微細藻類、タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤、プルプリン、ピラゾロアクリジン、ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレン複合体、ｒａｆ拮抗薬、ラルチトレキセド、ラモセトロン、ｒａｓファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、ｒａｓ阻害剤、ｒａｓ－ＧＡＰ阻害剤、脱メチル化レテリプチン、エチドロン酸レニウムＲｅ１８６、リゾキシン、リボザイム、ＲＩＩレチンアミド、ロヒツキン、ロムルチド、ロキニメックス、ルビギノンＢ１、ルボキシル、サフィンゴール、サイントピン、サルムスチン、サルコフィトールＡ、サルグラモスチム、Ｓｄｉ１模倣薬、セムスチン、老化誘導阻害

剤１、センスオリゴヌクレオチド、シグナル伝達阻害剤、シゾフィラン、ソブゾキサン、ボロカプテイトナトリウム、フェニルアセテートナトリウム、ソルベロール、ソマトメジン結合タンパク質、ソネルミン、スパルホス酸、スピカマイシンＤ、スピロムスチン、スプレノペンチン、スポンジスタチン１、スクアラミン、スチピアミド、ストロメリシン阻害剤、スルフィノシン、超活性血管活性腸管ペプチド拮抗薬、スラジスタ、スラミン、スワインソニン、タリムスチン、タモキシフェンメチオジド、タウロムスチン、タザロテン、テコガランナトリウム、テガフール、テルラピリリウム、テロメラーゼ阻害剤、テモポルフィン、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、テトラゾミン、タリブラスチン、チオコラリン、トロンボポイエチン、トロンボポイエチン模倣薬、チマルファシン、チモポエチン受容体作動薬、チモトリナン、甲状腺刺激ホルモン、エチルエチオプルプリンスズ、チラパザミン、チタノセンビクロリド、トプセンチン、トレミフェン、翻訳阻害剤、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリシリビン、トリメトレキセート、トリプトレリン、トロピセトロン、ツロステリド、チロシンキナーゼ阻害剤、チルホスチン、ＵＢＣ阻害剤、ウベニメクス、尿生殖洞由来増殖阻害因子、ウロキナーゼ受容体拮抗薬、バプレオチド、バリオリンＢ、ベラレソール、ベラミン、ベルディンス、ベルテポルフィン、ビノレルビン、ビンキサルチン、ビタキシン、ボロゾール、ザノテロン、ゼニプラチン、ジラスコルブ、及びジノスタチンスチマラマーが挙げられるがこれらに限定されない。

【０２４７】

本方法または本組成物に特に有用な特定の第２の活性薬剤としては、リツキシマブ、オブリメルセン、インフリキシマブ、ドセタキセル、セレコキシブ、メルファラン、デキサメタゾン、ステロイド、ゲムシタビン、シスプラチン、テモゾロミド、エトポシド、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチン、プロカルバジン、カルムスチン、タモキシフェン、トポテカン、メトトレキサート、ゲフィチニブ、パクリタキセル、フルオロウラシル、ロイコボリン、イリノテカン、カペシタビン、インターフェロンα、ＰＥＧ化インターフェロンα、シスプラチン、チオテパ、フルダラビン、カルボプラチン、リポソームダウノルビシン、シタラビン、ビンブラスチン、ＩＬ－２、ＧＭ－ＣＳＦ、ダカルバジン、ビノレルビン、ゾレドロン酸、パルミトロネート、クラリスロマイシン、ブスルファン、プレドニゾン、ビスホスホネート、三酸化ヒ素、ビンクリスチン、ドキソルビシン、ガンシクロビル、リン酸エストラムスチンナトリウム、クリノリル、及びエトポシドが挙げられるがこれらに限定されない。

【０２４８】

本方法または本組成物に特に有用なその他特定の第２の活性薬剤としては、ソラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、ＰＤ－３２５９０１、ＣＩ－１０４０（ＰＤ１８４３５２）、ＴＡＫ－７３３、ＡＴ７８６７、ＡＺＤ８０５５、ＢＸ－９１２、シルミタセルチブ、ピクチリシブ、ＭＫ－２２０６、ピララリシブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブ、ＣＣ－１１５、ＣＣ－２２３、ＯＳＩ－０２７、ＡＺＤ８０５５、サパニセルチブ、ダクトリシブ、ＢＧＴ２２６、ボクスタリシブ、アピトリシブ、オミパリシブ、ＰＦ－０４６９１５０２、ゲダトリシブ、ＰＰ２４２、レナリドミド、ポマリドミド、またはＣＣ－１２２が挙げられるがこれらに限定されない。

【０２４９】

本方法または本組成物に特に有用なその他特定の第２の活性薬剤としては、アベルマブ、デュルバルマブ、ＭＥＤＩ０６８０、アテゾリズマブ、ＢＭＳ－９３６５５９、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、ＰＤＲ－００１、ソラフェニブ、セツキシマブ、パナツムマブ、エルロチニブ、トラメチニブ、トラスツズマブ、ＣＣ－２２３、ＣＣ－１２２またはラパチニブが挙げられるがこれらに限定されない。

【０２５０】

本明細書で提供する方法の特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物と組み合わせた第２の活性薬剤の使用は、当業者によって適切であるとみなされるように、本明細書で提供するアミノプリン化合物の投与中または投与直後に変更または遅延され

得る。特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物を単剤でまたはその他の治療薬と組み合わせて投与される対象は、必要に応じて支持療法（制吐薬、骨髄増殖因子、及び血液製剤の輸注を含む）を受けてもよい。一部の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物を投与される対象は、当業者の判断に従い、第２の活性薬剤として増殖因子を投与されてもよい。

【０２５１】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、局所進行性または転移性の尿路上皮癌を有する患者に、ゲムシタビン、シスプラチン、５－フルオロウラシル、マイトマイシン、メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキソルビシン、カルボプラチン、チオテパ、パクリタキセル、注射懸濁液用パクリタキセルタンパク質結合粒子（アルブミン結合）（ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標））、またはドセタキセルと共に投与される。

【０２５２】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、以下の第２の活性成分、再発性または進行性の脳腫瘍または再発性神経芽細胞腫を有する小児患者に対してはテモゾロミド；再発性または進行性のＣＮＳ癌に対してはセレコキシブ、エトポシド及びシクロホスファミド；再発性または進行性の髄膜腫、悪性髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、再発性脳腫瘍、または新たに診断された多形膠芽腫を有する患者に対してはテモゾロミド；再発性膠芽腫を有する患者に対してはイリノテカン；脳幹神経膠腫を有する小児患者に対してはカルボプラチン；進行性悪性神経膠腫を有する小児患者に対してはプロカルバジン；予後不良の悪性脳腫瘍、新たに診断されたまたは再発性の多形膠芽腫を有する患者に対してはシクロホスファミド；高悪性度の再発性悪性神経膠腫に対してはカルムスチン；退形成星状細胞腫に対してはテモゾロミド及びタモキシフェン；または、神経膠腫、膠芽腫、退形成星状細胞腫または退形成型希突起膠腫に対してはトポテカンと組み合わせて投与される。

【０２５３】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、転移性乳癌を有する患者に、メトトレキサート、シクロホスファミド、５－フルオロウラシル、エベロリムス、パクリタキセル、注射懸濁液用パクリタキセルタンパク質結合粒子（アルブミン結合）（ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標））、ラパチニブ、トラスツズマブ、パミドロン酸二ナトリウム、メシル酸エリブリン、エベロリムス、ゲムシタビン、パルボシクリブ、イクサベピロン、アドトラスツズマブエムタンシン、ペルツズマブ、チオテパ、アロマターゼ阻害薬、エキセメスタン、選択的エストロゲン調節薬、エストロゲン受容体拮抗薬、アントラサイクリン、エムタンシン及び／またはペキシダルチニブと共に投与される。

【０２５４】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、神経内分泌腫瘍を有する患者に、テモゾロミド、ドキソルビシン、エベロリムス、フルオロウラシル、５－フルオロウラシルまたはストレプトゾシンと共に投与される。

【０２５５】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、再発性または転移性の頭部癌または頸部癌を有する患者に、メトトレキサート、ゲムシタビン、シスプラチン、セツキシマブ、５－フルオロウラシル、ブレオマイシン、ドセタキセルまたはカルボプラチンと共に投与される。一実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、頭部癌または頸部癌を有する患者に、セツキシマブと共に投与される。

【０２５６】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、膵臓癌を有する患者に、ゲムシタビン、パクリタキセル、注射懸濁液用パクリタキセルタンパク質結合粒子（アルブミン結合）（ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標））、５－フルオロウラシル、エベロリムス、イリノテカン、マイトマイシンＣ、スニチニブまたはエルロチニブと共に投与される。

【０２５７】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、結腸癌を有する患者に

、ゲフィチニブ、エルロチニブ、オキサリプラチン、５－フルオロウラシル、イリノテカン、カペシタビン、セツキシマブ、ラムシルマブ、パニツムマブ、ベバシズマブ、ロイコボリンカルシウム、ＬＯＮＳＵＲＦ、レゴラフェニブ、ジブアフリベルセプト、トラメチニブ、パクリタキセル、注射懸濁液用パクリタキセルタンパク質結合粒子（アルブミン結合）（ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標））及び／またはドセタキセルと組み合わせて投与される。特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、結腸癌を有する患者に、ベバシズマブ、塩酸イリノテカン、カペシタビン、セツキシマブ、ラムシルマブ、オキサリプラチン、セツキシマブ、フルオロウラシル、ロイコボリンカルシウム、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩、パニツムマブ、レゴラフェニブまたはジブアフリベルセプトと組み合わせて投与される。一部の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、結腸癌を有する患者に、ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、セツキシマブまたはエルロチニブ）及び／またはＢＲＡＦ阻害剤（例えば、ソラフェニブ、ダブラフェニブまたはベムラフェニブ）と組み合わせて投与される。

【０２５８】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、不応性の結腸直腸癌を有する患者、または第一選択治療に失敗した患者、もしくは結腸腺癌または直腸腺癌における成績が不良である患者に、カペシタビン、セツキシマブ、エルロチニブ、トラメチニブ及び／またはベムラフェニブと共に投与される。一部の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、不応性の結腸直腸癌を有する患者、または第一選択治療に失敗した患者、もしくは結腸腺癌または直腸腺癌における成績が不良である患者に、ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、セツキシマブまたはエルロチニブ）及びＢＲＡＦ阻害剤（例えば、ソラフェニブ、ダブラフェニブまたはベムラフェニブ）と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、不応性の結腸直腸癌を有する患者、または第一選択治療に失敗した患者、もしくは結腸腺癌または直腸腺癌における成績が不良である患者に、抗ＲＳＰＯ抗体と組み合わせて投与される。

【０２５９】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、ステージＩＩＩａ～ＩＶの結腸直腸癌を有する患者、または以前より転移性結腸直腸癌の治療を受けている患者に、フルオロウラシル、ロイコボリン、トラメチニブ及び／またはイリノテカンと組み合わせて投与される。一部の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、ステージＩＩＩａ～ＩＶの結腸直腸癌を有する患者、または以前より転移性結腸直腸癌の治療を受けている患者に、ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、セツキシマブまたはエルロチニブ）及びＢＲＡＦ阻害剤（例えば、ソラフェニブ、ダブラフェニブまたはベムラフェニブ）と組み合わせて投与される。特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、不応性の結腸直腸癌を有する患者に、カペシタビン、ゼローダ、トラメチニブ、オキサリプラチン及び／またはイリノテカンと組み合わせて投与される。一部の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、不応性の結腸直腸癌を有する患者に、ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、セツキシマブまたはエルロチニブ）及びＢＲＡＦ阻害剤（例えば、ソラフェニブ、ダブラフェニブまたはベムラフェニブ）と組み合わせて投与される。特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、不応性の結腸直腸癌を有する患者、または切除不能または転移性の結腸直腸癌を有する患者に、カペシタビン、トラメチニブ及び／またはイリノテカンと共に投与される。一部の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、不応性の結腸直腸癌を有する患者、または切除不能または転移性の結腸直腸癌を有する患者に、ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、セツキシマブまたはエルロチニブ）及びＢＲＡＦ阻害剤（例えば、ソラフェニブ、ダブラフェニブまたはベムラフェニブ）と組み合わせて投与される。

【０２６０】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、切除不能または転移性の肝細胞癌を有する患者に、単剤で、またはインターフェロンα、５－フルオロウラシル／ロイコボリンまたはカペシタビンと組み合わせて投与されるか、または、原発性または

転移性の肝臓癌を有する患者に、単剤で、シスプラチン及びチオテパと組み合わせて、またはソラフェニブと組み合わせて投与される。特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、切除不能または転移性の肝細胞癌を有する患者に、単剤で、またはソラフェニブ、スニチニブ、エルロチニブ及び／またはシロリムスと組み合わせて投与されるか、または、原発性または転移性の肝臓癌を有する患者に、単剤で、またはソラフェニブ、スニチニブ、エルロチニブ及び／またはラパマイシンと組み合わせて投与される。一部の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、原発性、切除不能または転移性の肝臓癌を有する患者に、免疫チェックポイント阻害薬（例えば、抗ＣＴＬＡ４抗体、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗Ｔｉｍ－３抗体または抗Ｌａｇ－３抗体）またはＢＲＡＦ阻害剤（例えば、ソラフェニブ、ダブラフェニブまたはベムラフェニブ）と組み合わせて投与される。一部のこのような実施形態では、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アベルマブ、デュルバルマブ、ＭＥＤＩ０６８０、アテゾリズマブ、ＢＭＳ－９３６５５９、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブまたはＰＤＲ－００１である。特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、原発性、切除不能または転移性の肝細胞癌を有する患者に、単剤で、またはレナリドミド、ポマリドミドまたはＣＣ－１２２と組み合わせて投与される。特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、原発性、切除不能または転移性の肝細胞癌を有する患者に、単剤で、またはＣＣ－２２３と組み合わせて投与される。

【０２６１】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、胃癌を有する患者に、シスプラチン／５－フルオロウラシル、ラムシルマブ、ドセタキセル、塩酸ドキソルビシン、フルオロウラシル注射液、トラスツズマブ及び／またはマイトマイシンＣと組み合わせて投与される。

【０２６２】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、様々なタイプまたはステージの黒色腫を有する患者に、免疫チェックポイント阻害薬（例えば、抗ＣＴＬＡ４抗体、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗Ｔｉｍ－３抗体または抗Ｌａｇ－３抗体）及び／またはＢＲＡＦ阻害剤（例えば、ソラフェニブ、ダブラフェニブまたはベムラフェニブ）と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、様々なタイプまたはステージの黒色腫を有する患者に、アルデスロイキン、コビメチニブ、ダブラフェニブ、ダカルバジン、ＩＬ－２、タリモジーンラハーパレプベック、組換えインターフェロンα－２ｂ、イピリムマブ、ペンブロリズマブ、ラパチニブ、トラメチニブ、ニボルマブ、ペグインターフェロンα－２ｂ、アルデスロイキン、ダブラフェニブ及び／またはベムラフェニブと組み合わせて投与される。

【０２６３】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、カポジ肉腫を有する患者に、ドキソルビシン、パクリタキセル、注射懸濁液用パクリタキセルタンパク質結合粒子（アルブミン結合）（ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標））、ビンブラスチンまたはＰＥＧ化インターフェロンαと組み合わせて投与される。

【０２６４】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、非小細胞肺癌を有する患者に、メトトレキサート、塩酸メクロレタミン、アファチニブ二マレイン酸塩、ペメトレキセド、ベバシズマブ、カルボプラチン、シスプラチン、セリチニブ、クリゾチニブ、ラムシルマブ、ペンブロリズマブ、ドセタキセル、酒石酸ビノレルビン、ゲムシタビン、パクリタキセル、注射懸濁液用パクリタキセルタンパク質結合粒子（アルブミン結合）（ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標））、エルロチニブ、ゲフィチニブ及び／またはイリノテカンと組み合わせて投与される。

【０２６５】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、非小細胞肺癌を有する患者に、カルボプラチン及びイリノテカンと組み合わせて投与される。

【０２６６】
特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、以前よりカルボプラチン／エトポシド及び放射線治療による治療を受けている、非小細胞肺癌を有する患者に、ドセタキセルと共に投与される。
【０２６７】
特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、非小細胞肺癌を有する患者に、カルボプラチン及び／またはドセタキセルと組み合わせて、または、カルボプラチン、パクリタキセル、注射懸濁液用パクリタキセルタンパク質結合粒子（アルブミン結合）（ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標））及び／または胸部放射線治療と組み合わせて投与される。
【０２６８】
特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、ステージＩＩＩＢ～ＩＶの非小細胞肺癌を有する患者に、ドセタキセルと組み合わせて投与される。
【０２６９】
特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、小細胞肺癌を有する患者に、オブリメルセン、メトトレキサート、塩酸メクロレタミン、エトポシド、トポテカンまたはドキソルビシンと組み合わせて投与される。
【０２７０】
特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物及びドキセタキソールは、以前よりカルボ／ＶＰ１６及び放射線治療を受けている、小細胞肺癌を有する患者に投与される。
【０２７１】
特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、様々なタイプまたはステージの卵巣癌（例えば、腹膜癌、乳頭漿液性癌、不応性の卵巣癌または再発性の卵巣癌など）を有する患者に、カルボプラチン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、シスプラチン、カペシタビン、パクリタキセル、注射懸濁液用パクリタキセルタンパク質結合粒子（アルブミン結合）（ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標））、デキサメタゾン、アバスチン、シクロホスファミド、トポテカン、オラパリブ、チオテパまたはこれらの組み合わせと組み合わせて投与される。
【０２７２】
特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、様々なタイプまたはステージの前立腺癌を有する患者に、カペシタビン、５－フルオロウラシル＋ロイコボリン、ゲムシタビン、イリノテカン＋ゲムシタビン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、デキサメタゾン、ＧＭ－ＣＳＦ、セレコキシブ、ガンシクロビル、パクリタキセル、注射懸濁液用パクリタキセルタンパク質結合粒子（アルブミン結合）（ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標））、ドセタキセル、エストラムスチン、デンデロン、アビラテロン、ビカルタミド、カバジタキセル、デガレリクス、エンザルタミド、ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、塩酸ミトキサントロン、プレドニゾン、シプリューセル－Ｔ、二塩化ラジウム２２３またはこれらの組み合わせと組み合わせて投与される。
【０２７３】
特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、様々なタイプまたはステージの腎細胞癌を有する患者に、カペシタビン、ＩＦＮ、タモキシフェン、ＩＬ－２、ＧＭ－ＣＳＦ、セレコキシブまたはこれらの組み合わせと組み合わせて投与される。
【０２７４】
特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、様々なタイプまたはステージの婦人科癌、子宮癌または軟部組織肉腫癌を有する患者に、ＩＦＮ、ダクチノマイシン、ドキソルビシン、メシル酸イマチニブ、パゾパニブ、塩酸塩、トラベクテジン、ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブ及び／またはスリンダクなど）と組み合わせて投与される。
【０２７５】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、様々なタイプまたはステージの固形腫瘍を有する患者に、セレコキシブ、エトポシド、シクロホスファミド、ドセタキセル、アペシタビン、ＩＦＮ、タモキシフェン、ＩＬ－２、ＧＭ－ＣＳＦまたはこれらの組み合わせと組み合わせて投与される。

【０２７６】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、悪性中皮腫、またはｐｌｅｕｒａｌ　ｉｍｐｌａｎｔｓまたは悪性中皮腫症候群を伴うステージＩＩＩＢの非小細胞肺癌を有する患者に、単剤で、またはビノレルビンと組み合わせて投与される。

【０２７７】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、リンパ腫及びその他の血液癌を有する患者に、ナビトクラックス、ベネトクラックス及び／またはオバトクラックスと組み合わせて投与される。

【０２７８】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、急性骨髄性白血病（不応性もしくは再発性または高リスクの急性骨髄性白血病を含む）を有する患者に、三酸化ヒ素、フルダラビン、カルボプラチン、ダウノルビシン、シクロホスファミド、シタラビン、ドキソルビシン、イダルビシン、塩酸ミトキサントロン、チオグアニン、ビンクリスチン及び／またはトポテカンと組み合わせて投与される。

【０２７９】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、好ましくない核型の急性骨髄芽球性白血病を有する患者に、リポソームダウノルビシン、トポテカン及び／またはシタラビンと組み合わせて投与される。

【０２８０】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、様々なタイプのリンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、皮膚Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、または再発性または不応性の低悪性度の濾胞性リンパ腫を含むがこれらに限定されない）を有する患者に、単剤で、または第２の活性成分、例えば、ビンブラスチンもしくはフルダラビン、クロラムブシル、ブレオマイシン、ブレンツキシマブベドチン、カルムスチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、ダカルバジン、ドキソルビシン、ロムスチン、塩酸メクロレタミン、プレドニゾン、塩酸プロカルバジンまたはビンクリスチンと組み合わせて投与される。

【０２８１】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、様々なタイプまたはステージの多発性骨髄腫を有する患者に、デキサメタゾン、ゾレドロン酸、パミトロン酸、ＧＭ－ＣＳＦ、クラリスロマイシン、ビンブラスチン、メルファラン、ブスルファン、シクロホスファミド、ＩＦＮ、プレドニゾン、ビスホスホネート、セレコキシブ、三酸化ヒ素、ペグインターフェロンα－２ｂ、ビンクリスチン、カルムスチン、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、ドキソルビシン、パノビノスタット、レナリドミド、ポマリドミド、サリドマイド、プレリキサフォルまたはこれらの組み合わせと組み合わせて投与される。

【０２８２】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、様々なタイプまたはステージの多発性骨髄腫を有する患者に、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞と組み合わせて投与される。

【０２８３】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、再発性または不応性の多発性骨髄腫を有する患者に、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び／またはデキサメタゾンと組み合わせて投与される。

【０２８４】

特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、強皮症または皮膚血管炎を有する患者に、セレコキシブ、エトポシド、シクロホスファミド、ドセタキセル、カ

ペシタビン、ＩＦＮ、タモキシフェン、ＩＬ－２、ＧＭ－ＣＳＦまたはこれらの組み合わせと組み合わせて投与される。

【０２８５】

患者に安全かつ効果的に投与され得る抗がん薬物または薬剤の投薬量の増加方法も本明細書に包含され、本方法は、患者（例えばヒト）に、本明細書で提供するアミノプリン化合物を投与することを含む。この方法の利益を得ることができる患者は、特定の皮膚癌、皮下組織癌、リンパ節癌、脳癌、肺癌、肝臓癌、骨癌、腸癌、結腸癌、心臓癌、膵臓癌、副腎癌、腎臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、またはこれらの組み合わせを治療するための抗がん薬物に関連する副作用に苦しむ可能性が高い者である。本明細書で提供するアミノプリン化合物を投与することで、副作用は緩和または軽減される。さもなければ（重篤であれば）、抗がん薬物の量は制限されるであろう。

【０２８６】

一実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、患者に投与した抗がん薬物に関連する副作用が表れる前、表れている最中、または、表れた後に、約０．１～約１５０ｍｇ、約１～約１００ｍｇ、約２～約５０ｍｇ、または、約１～約１０ｍｇの範囲の量で毎日投与される。特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、抗がん薬物に関連する副作用（限定するわけではないが例えば、血栓塞栓症、好中球減少症または血小板減少症など）を回避するために、特定の薬剤（ヘパリン、アスピリン、クマジン、抗因子ＸａまたはＧ－ＣＳＦなど）と組み合わせて投与される。

【０２８７】

一実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、望ましくない血管新生に関連するか、またはそれを特徴とする疾患及び障害を有する患者に、別の活性成分（抗がん薬物、抗炎症剤、抗ヒスタミン薬、抗生物質及びステロイドを含むがこれらに限定されない）と組み合わせて投与される。

【０２８８】

別の実施形態において、本明細書では、がんを治療、予防及び／または管理するための方法が包含され、本方法は、がんを治療、予防及び／または管理するために現在使用されている外科手術、免疫療法、生物学的治療、放射線治療またはその他非薬物ベース療法を含むがこれらに限定されない通常の治療法と共に（例えば、その治療法を行う前、行っている最中、または行った後に）、本明細書で提供するアミノプリン化合物を投与することを含む。本明細書で提供する化合物と通常の治療法を併用することにより、特定の患者において予想外に効果的な固有の治療レジメンを提供することが可能となる。理論によって制限されるものではないが、通常の治療法と同時に実施する場合、本明細書で提供するアミノプリン化合物が相加効果または相乗効果をもたらし得ると考えられる。

【０２８９】

本明細書の他の箇所に記載されているとおり、本明細書は、通常の治療法（外科手術、化学療法、放射線治療、ホルモン療法、生物学的治療または免疫療法が挙げられるがこれらに限定されない）に関連する副作用または望ましくない影響を軽減、治療及び／または予防するための方法を包含する。通常の治療法に関連する副作用が表れる前、表れている最中、または、表れた後に、本明細書で提供するアミノプリン化合物及びその他活性成分を患者に投与してもよい。

【０２９０】

サイクリング療法

特定の実施形態では、本明細書で提供する予防薬または治療薬を、患者にサイクルで投与する。サイクリング療法とは、一定期間にわたり活性薬剤の投与を行った後、一定の休薬期間をおき、この連続的投与を繰り返すことを意味する。サイクリング療法により、１種または複数種の治療に対する耐性獲得を抑制すること、治療の１つによる副作用を回避または軽減すること、及び／または、治療効果を向上させることが可能となる。

【０２９１】

したがって、特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、約１週間

または２週間の休薬期間を設けた、４～６週間のサイクルで毎日、単回用量または分割用量で投与される。特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物は、２８日サイクルのうちの連続１～１０日間にわたり毎日、単回用量または分割用量で投与され、その後、２８日サイクルの残りの期間は投与をしない休薬期間とする。サイクル法では更に、投与サイクルの頻度、回数、及び、期間を増やすことも可能である。それゆえ、特定の実施形態において、本明細書は、本明細書で提供するアミノプリン化合物を単独投与する場合、通常よりも多いサイクル数で投与することを包含する。特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物を、通常は用量制限毒性を示すことになる、より多い投与サイクル数で、第２の活性成分を投与されていない患者に投与する。

【０２９２】

一実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物を、３週間または４週間にわたり、約０．１～約１５０ｍｇ／日の用量で、毎日連続的に投与してから、１週間または２週間にわたり休薬する。

【０２９３】

別の実施形態では、４～６週間のサイクル期間中、本明細書で提供するアミノプリン化合物は静脈内投与され、第２の活性成分は経口投与される（アミノプリン化合物の投与は、第２の活性成分の投与の３０～６０分前に行う）。特定の実施形態では、本明細書で提供するアミノプリン化合物と第２の活性成分の組み合わせは、サイクル毎に約９０分間にわたり静脈内注射で投与される。特定の実施形態では、１サイクルには、３～４週間にわたり毎日、約０．１～約１５０ｍｇ／日の本明細書で提供するアミノプリン化合物及び約５０～約２００ｍｇ／ｍ^2／日の第２の活性成分を投与してから、１週間または２週間の休薬を行うことが含まれる。特定の実施形態では、患者に併用療法を行う間のサイクル数は、約１～約２４サイクル、約２～約１６サイクル、または、約４～約３サイクルの範囲である。

【０２９４】

医薬組成物及び投与経路

アミノプリン化合物を、通常の製剤形態、例えば、カプセル剤、マイクロカプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、丸剤、坐剤、注射剤、懸濁剤、シロップ剤、貼付剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤、ゲル剤、噴霧剤、液剤及びエマルション剤などで、対象に経口、局所または非経口で投与してもよい。好適な製剤は、通常の有機添加剤または無機添加剤、例えば、賦形剤（例えば、スクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウム）、結合剤（例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロースまたはデンプン）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、重炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたはクエン酸カルシウム）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルクまたはラウリル硫酸ナトリウム）、香味剤（例えば、クエン酸、メンソール、グリシン、またはオレンジパウダー）、防腐剤（例えば、安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベンまたはプロピルパラベン）、安定化剤（例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウムまたは酢酸）、懸濁化剤（例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはステアリン酸アルミニウム）、分散剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、希釈剤（例えば、水）、及びベースワックス（例えば、カカオバター、白色ワセリンまたはポリエチレングリコール）などを使用する、一般に用いられる方法により調製可能である。医薬組成物中の有効量のアミノプリン化合物は所望の効果を発揮する濃度であってもよく、例えば、経口投与と非経口投与の両方の単位用量において、約０．００５ｍｇ／ｋｇ（対象の体重）～約１０ｍｇ／ｋｇ（対象の体重）であってもよい。

【０２９５】

対象に投与するアミノプリン化合物の用量はかなり広範に変動し、医療従事者の判断に依

存し得る。一般的に、アミノプリン化合物は、約０．００５ｍｇ／ｋｇ（対象の体重）～約１０ｍｇ／ｋｇ（対象の体重）の用量で、１日１回～４回、対象に投与してもよいが、上記用量を、対象の年齢、体重及び医学的状態、ならびに投与形態に応じて、適切に変化させてもよい。一実施形態では、用量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ（対象の体重）～約１０ｍｇ／ｋｇ（対象の体重）、約０．１ｍｇ／ｋｇ（対象の体重）～約１０ｍｇ／ｋｇ（対象の体重）、約１ｍｇ／ｋｇ（対象の体重）～約１０ｍｇ／ｋｇ（対象の体重）、または、約１ｍｇ／ｋｇ（対象の体重）～約５ｍｇ／ｋｇ（対象の体重）である。一実施形態では、１日１回投与する。任意の症例において、投与するアミノプリン化合物の量は、活性成分の溶解度、用いる剤形、及び投与経路のような因子によって決まる。一実施形態では、局所濃縮剤を塗布することにより、細胞内曝露または約０．０１～１０μＭの濃度がもたらされる。

【０２９６】

別の実施形態において、本明細書では、それを必要とする対象に、約１ｍｇ／日～約１０００ｍｇ／日、約１ｍｇ／日～約７５０ｍｇ／日、約１ｍｇ／日～約５００ｍｇ／日、約１ｍｇ／日～約２５０ｍｇ／日、または、約１００ｍｇ／日～約１０００ｍｇ／日のアミノプリン化合物を投与することを含む、疾患または障害を治療または予防するための方法を提供する。

【０２９７】

別の実施形態において、本明細書では、約１ｍｇ～１０００ｍｇ、約５ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１０ｍｇ～約１０００ｍｇ、約２５ｍｇ～約１０００ｍｇ、約５０ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１００ｍｇ～約１０００ｍｇ、または、約２５０ｍｇ～約１０００ｍｇのアミノプリン化合物を含む単位投与剤形を提供する。

【０２９８】

アミノプリン化合物を毎日１回、２回、３回、４回またはそれ以上の回数で投与してもよい。特定の実施形態では、６００ｍｇ以下の用量を１日１回の用量で投与し、６００ｍｇ超の用量を総１日投与量の２分の１に相当する量で１日２回投与する。

【０２９９】

利便性の理由から、アミノプリン化合物を経口投与してもよい。一実施形態では、経口投与する際、アミノプリン化合物を食事及び水と共に投与する。別の実施形態では、アミノプリン化合物を水またはジュース（例えば、アップルジュースまたはオレンジジュース）に分散させて懸濁剤として経口投与する。

【０３００】

アミノプリン化合物はまた、皮膚内、筋肉内、腹腔内、経皮（ｐｅｒｃｕｔａｎｅｏｕｓｌｙ）、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、舌下、大脳内、膣内、経皮（ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌｌｙ）、直腸、粘膜、吸入、または、局所（耳、鼻、眼または皮膚に）で投与してもよい。投与方法は医療従事者の裁量に任せられ、ある程度、医学的症状部位に依存し得る。

【０３０１】

一実施形態において、本明細書では、アミノプリン化合物を含有するカプセル剤（追加の担体、添加剤または溶媒を含有しない）を提供する。

【０３０２】

別の実施形態において、本明細書では、有効量のアミノプリン化合物及び薬学的に許容される担体または溶媒を含む組成物を提供し、薬学的に許容される担体または溶媒は、添加剤、希釈剤またはこれらの混合物を含んでいてもよい。一実施形態では、組成物は医薬組成物である。

【０３０３】

組成物は、錠剤、咀しゃく錠剤、カプセル剤、液剤、非経口液剤、トローチ剤、坐剤及び懸濁剤などの形態であってもよい。組成物は、１日量、または使いやすい１日量の一部を投与単位で含有するように製剤化されてもよく、単一の錠剤もしくはカプセル剤、または使いやすい容量の液剤であってもよい。一実施形態では、液剤は、塩酸塩などの水溶性塩

から調製される。一般的に、組成物の全ては、製薬化学における周知の方法に従って調製される。カプセル剤は、アミノプリン化合物を好適な担体または賦形剤と混合してから、適量の混合物をカプセル内に充填することにより調製可能である。通常の担体及び賦形剤としては、不活性で粉末状の物質、例えば、多くの異なる種類のデンプン、粉末状のセルロース、特に、結晶セルロース及び微結晶セルロース、糖類、例えば、フルクトース、マンニトール及びスクロース、穀物粉末及び類似の食用粉末が挙げられるがこれらに限定されない。

【０３０４】

錠剤は、直接圧縮法、湿式造粒法または乾式造粒法により調製可能である。それらの製剤は通常、賦形剤、結合剤、滑沢剤及び崩壊剤に加えて化合物を含む。標準的な賦形剤としては、例えば、様々な種類のデンプン、ラクトース、マンニトール、カオリン、リン酸カルシウムまたは硫酸カルシウム、無機塩（塩化ナトリウムなど）及び粉糖が挙げられる。粉末状のセルロース誘導体もまた利用可能である。標準的な錠剤用結合剤は、デンプン、ゼラチン及び糖類（ラクトース、フルクトース、グルコースなど）などの物質である。アカシア、アルギン酸塩、メチルセルロース、ポリビニルピロリジンなどを含む天然ゴム及び合成ゴムもまた使いやすい。ポリエチレングリコール、エチルセルロース及びワックスもまた結合剤として機能し得る。

【０３０５】

滑沢剤は、錠剤の製剤化において、錠剤及びパンチが染料内に固着するのを防止するために必要となり得る。滑沢剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウム、ステアリン酸などの滑りやすい固体、ならびに硬化植物油から選択可能である。錠剤用の崩壊剤は、湿潤時に膨潤することで錠剤を崩壊させて化合物を放出させる物質である。それらとしては、デンプン、クレイ、セルロース、アルギン及びゴムが挙げられる。より詳細には、例えば、コーンスターチ及びポテトスターチ、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、木材セルロース、粉末状天然スポンジ、陽イオン交換樹脂、アルギン酸、グアーガム、柑橘類の果肉及びカルボキシルメチルセルロースもまた、ラウリル硫酸ナトリウムと同様に利用可能である。錠剤を砂糖（風味剤及び密封剤として）またはフィルム形成保護剤でコーティングして、錠剤の溶出特性を調節してもよい。組成物はまた例えば、マンニトールなどの物質を製剤中に用いることで、咀しゃく錠剤として製剤化されてもよい。

【０３０６】

アミノプリン化合物を座薬として投与することが望まれる場合、標準的な基剤を用いてもよい。カカオバターは通常の坐剤基剤であり、ワックスを添加して調節し、その融点をわずかに上昇させることができる。特に、様々な分子量のポリエチレングリコールを含む水混和性の坐剤基剤は、広く用いられている。

【０３０７】

適切に配合することにより、アミノプリン化合物の効果を遅延または持続させることができる。例えば、徐々に溶解するアミノプリン化合物の顆粒剤を調製して、錠剤またはカプセル剤の内部に含ませてもよく、または、徐放性の埋め込み型デバイスの内部に含ませてもよい。本技術はまた、いくつかの異なる溶解速度を有する顆粒剤を調製して、その顆粒剤の混合物をカプセルに充填することを含む。錠剤またはカプセル剤を、予測可能な期間にわたって溶解に耐えるフィルムでコーティングしてもよい。更に、血清中にアミノプリン化合物を徐々に分散させることができる油性溶媒または乳化溶媒中に、アミノプリン化合物を溶解または懸濁させることで、非経口製剤を長時間作用性とすることも可能である。

【実施例】

【０３０８】

以下の実施例は、例示として提示されており、限定するものではない。化合物は、Ｃｈｅｍｄｒａｗ　Ｕｌｔｒａ　９．０（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅｓｏｆｔ）において提供される自動名称作成ツールを用いて命名する。このツールは、立体化学のカーン・インゴルド・プレローグ順位則に対応して化学構造の系統名を作成する。

【０３０９】
細胞アッセイ
マルチプレックス細胞傷害性アッセイ。ＲＰＭＩ１６４０（１０％　ＦＢＳ、Ｌ－アラニル－Ｌ－グルタミン（２ｍＭ）、ピルビン酸Ｎａ（１ｍＭ））または特殊培地を用いて、５％CO_2の加湿雰囲気下、３７℃で細胞を増殖させる。細胞を３８４ウェルプレート内に播種してから、５％　CO_2の加湿雰囲気下、３７℃でインキュベートする。細胞播種の２４時間後に化合物を添加する。同時に、０時間の未処理細胞プレートを作製する。７２時間のインキュベーション期間終了後、細胞を固定してから、蛍光標識抗体及び核染料で染色して、細胞核、アポトーシス細胞及び有糸分裂細胞を可視化する。アポトーシス細胞は、抗活性カスパーゼ３抗体を用いて検出する。有糸分裂細胞は、抗リン酸ヒストン３抗体を用いて検出する。化合物を３．１６倍に系列希釈し、１０μＭの最高試験濃度から０．１％　ＤＭＳＯの最終アッセイ濃度まで、１０点超の濃度でアッセイする。Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　ＩｍａｇｅＸｐｒｅｓｓ　Ｍｉｃｒｏ　ＸＬハイコンテントイメージャーを用いて自動蛍光顕微鏡検査を実施して、４Ｘ対物レンズで画像を収集する。
【０３１０】
データ解析。１６ビットのＴＩＦＦイメージを取得してから、ＭｅｔａＸｐｒｅｓｓ　５．１．０．４１ソフトウェアを用いて解析を行う。取り込んだ核染料のシグナル強度により細胞増殖を測定する。細胞増殖アッセイの出力については、相対細胞カウントを参照する。細胞増殖のエンドポイントを測定するために、以下の式を用いて、細胞増殖データの出力を対照の百分率（ＰＯＣ）に変換する。
【０３１１】
ＰＯＣ　＝　相対細胞カウント（化合物ウェル）／相対細胞カウント（溶媒ウェル）×１００
【０３１２】
相対細胞カウントIC_{50}とは、ＤＭＳＯ対照を基準として、最大可能反応の５０％を示す試験化合物濃度のことである。GI_{50}とは、観察された増殖が半減するのに必要な濃度のことである。これは、未処理細胞における増殖とウェルに播種した細胞数の中間レベルにまで増殖を阻害する濃度のことである（０時間値）。IC_{50}値は、非線形回帰を用いて、データをシグモイド４ポイント、４パラメータの一部位用量反応モデルにフィッティングして算出する。
$y(\text{フィッティング}) = A + [(B - A) / (1 + ((C / x)^{\wedge} D))]$
【０３１３】
初期ステージアポトーシスから後期ステージアポトーシスの細胞に活性化カスパーゼ３マーカーを標識する。カスパーゼ３シグナルの５倍誘導（Ｃａｌ＿Ｘ５）を生じさせる試験化合物濃度は、有意なアポトーシス誘導を示す。ＤＭＳＯ対照と比較した場合の化合物によるカスパーゼ３の最大誘導については、最大倍率変化で記録する。
【０３１４】
表２：マルチプレックス細胞傷害性アッセイに用いた細胞株

【表９】

細胞株	タイプ	サブタイプ
ＳＷ－１３	内分泌腺	副腎
ＮＣＩ－Ｈ２９５Ｒ	内分泌腺	副腎
６３９－Ｖ	膀胱	膀胱
ＢＦＴＣ－９０５	膀胱	膀胱
ＨＴ１３７６	膀胱	膀胱
ＳＣａＢＥＲ	膀胱	膀胱
Ｔ２４	膀胱	膀胱
５６３７	膀胱	膀胱
６４７－Ｖ	膀胱	膀胱
ＨＴ－１１９７	膀胱	膀胱
ＴＣＣＳＵＰ	膀胱	膀胱
Ｊ８２	膀胱	膀胱
ＵＭ－ＵＣ－３	膀胱	膀胱
ＭＤＡ－ＭＢ－４３６	乳房	乳房
Ｈｓ　５７８Ｔ	乳房	乳房
ＡＵ５６５	乳房	乳房
ＢＴ２０	乳房	乳房
ＳＫ－ＢＲ－３	乳房	乳房
ＢＴ４７４	乳房	乳房
ＣＡＭＡ－１	乳房	乳房
ＥＦＭ－１９	乳房	乳房
ＫＰＬ－１	乳房	乳房
ＭＤＡ　ＭＢ　２３１	乳房	乳房
ＭＤＡ　ＭＢ　４５３	乳房	乳房
ＭＣＦ７	乳房	乳房
Ｔ４７Ｄ	乳房	乳房
ＭＤＡ－ＭＢ－４１５	乳房	乳房
ＺＲ－７５－１	乳房	乳房

細胞株	タイプ	サブタイプ
ＢＴ－５４９	乳房	乳房
ＭＤＡ　ＭＢ　４６８	乳房	乳房
Ｃ－３３Ａ	女性ＧＵ	子宮頸部
Ｃ－４　Ｉ	女性ＧＵ	子宮頸部
Ｃ－４　ＩＩ	女性ＧＵ	子宮頸部
ＨｅＬａ	女性ＧＵ	子宮頸部
ＳｉＨａ	女性ＧＵ	子宮頸部
ＤｏＴｃ２　４５１０	女性ＧＵ	子宮頸部
ＨＴ－３	女性ＧＵ	子宮頸部
ＬＳ５１３	結腸	結腸
ＬＳ４１１Ｎ	結腸	結腸
ＳＮＵ－Ｃ２Ｂ	結腸	結腸
ＬＳ１２３	結腸	結腸
ＭＴ－３	結腸	結腸
ＳＷ４０３	結腸	結腸
ＲＫＯ－ＡＳ４５－１	結腸	結腸
ＳＷ４８０	結腸	結腸
ＳＷ９４８	結腸	結腸
Ｃｏｌｏ　３２０　ＨＳＲ	結腸	結腸
ＨＣＴ－１５	結腸	結腸
ＨＣＴ－１１６	結腸	結腸
ＲＫＯＥ６	結腸	結腸
ＳＷ４８	結腸	結腸
ＳＷ８３７	結腸	結腸
ＳＷ１４６３	結腸	結腸
Ｃｏｌｏ　３２０ＤＭ	結腸	結腸
ＨＴ－２９	結腸	結腸
ＬＳ１０３４	結腸	結腸
Ｃｏｌｏ　２０１	結腸	結腸
Ｃｏｌｏ　２０５	結腸	結腸
ＮＣＩ－Ｈ７４７	結腸	結腸
ＲＫＯ	結腸	結腸
ＳＷ１４１７	結腸	結腸
ＤＬＤ－１	結腸	結腸
ＮＣＩ－Ｈ５０８	結腸	結腸
ＳＷ６２０	結腸	結腸
ＷｉＤｒ	結腸	結腸
ＨＲＴ－１８	結腸	結腸
ＬＳ－１７４Ｔ	結腸	結腸
ＨｕＴｕ　８０	十二指腸	十二指腸
Ｙ７９	眼球	眼球
Ｈｓ　６８３	中枢神経系	神経膠腫
Ｕ－１１８　ＭＧ	中枢神経系	神経膠腫

細胞株	タイプ	サブタイプ
Ｍ０５９Ｊ	中枢神経系	神経膠腫
ＰＦＳＫ－１	中枢神経系	神経膠腫
ＳＷ１７８３	中枢神経系	神経膠腫
ＳＷ１０８８	中枢神経系	神経膠腫
Ｔ９８Ｇ	中枢神経系	神経膠腫
ＣＣＦ－ＳＴＴＧ１	中枢神経系	神経膠腫
Ａ１７２	中枢神経系	神経膠腫
ＤＢＴＲＧ－０５ＭＧ	中枢神経系	神経膠腫
Ｈ４	中枢神経系	神経膠腫
ＳＮＢ－１９	中枢神経系	神経膠腫
Ｕ－１３８ＭＧ	中枢神経系	神経膠腫
Ｕ－８７　ＭＧ	中枢神経系	神経膠腫
ＤＫ－ＭＧ	中枢神経系	神経膠腫
Ａ－２５３	頭頸部	頭頸部
Ａ３８８	頭頸部	頭頸部
Ｄｅｔｒｏｉｔ　５６２	頭頸部	頭頸部
Ａ４３１	頭頸部	頭頸部
Ｃａｌ　２７	頭頸部	頭頸部
ＯＥ１９	頭頸部	頭頸部
ＯＥ３３	頭頸部	頭頸部
ＳＣＣ－４	頭頸部	頭頸部
ＦａＤｕ	頭頸部	頭頸部
ＯＥ２１	頭頸部	頭頸部
ＳＣＣ－２５	頭頸部	頭頸部
ＳＣＣ－９	頭頸部	頭頸部
Ａ－７０４	腎臓	腎臓
７６９－Ｐ	腎臓	腎臓
７８６－Ｏ	腎臓	腎臓
Ｇ－４０２	腎臓	腎臓
ＡＣＨＮ	腎臓	腎臓
Ｃａｋｉ－１	腎臓	腎臓
Ｃａｋｉ－２	腎臓	腎臓
ＳＫ－ＮＥＰ－１	腎臓	腎臓
Ｇ－４０１	腎臓	腎臓
Ａ４９８	腎臓	腎臓
ＫＧ－１	造血系	白血病
ＲＳ４；１１	造血系	白血病
ＫＵ８１２	造血系	白血病
ＴＦ－１	造血系	白血病
ＭＸ１	造血系	白血病
ＮＡＬＭ－６	造血系	白血病
ＭＯＬＴ－３	造血系	白血病
ＭＯＬＴ－１６	造血系	白血病

細胞株	タイプ	サブタイプ
ＭＥＧ０１	造血系	白血病
ＭＨＨ－ＰＲＥＢ－１	造血系	白血病
ＭＶ－４－１１	造血系	白血病
Ｔｈｐ１	造血系	白血病
ＢＶ－１７３	造血系	白血病
ＣＣＲＦＣＥＭ	造血系	白血病
ＣＭＬ－Ｔ１	造血系	白血病
ＨＥＬ－９２－１－７	造血系	白血病
Ｊ－ＲＴ３－Ｔ３－５	造血系	白血病
ジャーカット	造血系	白血病
ＣＥＭ－Ｃ１	造血系	白血病
ＥＭ－２	造血系	白血病
Ｋ５６２	造血系	白血病
ＨｕＣＣＴ１	肝臓	肝臓
ＨＬＥ	肝臓	肝臓
ＨＵＨ－６　Ｃｌｏｎｅ　５	肝臓	肝臓
ＨｅｐＧ２	肝臓	肝臓
ＨＬＦ	肝臓	肝臓
ＯＣＵＧ－１	肝臓	肝臓
ＳＮＵ－４２３	肝臓	肝臓
Ｈｓ　６１１．Ｔ	造血系	リンパ腫
ＥＢ２	造血系	リンパ腫
ＧＡ－１０	造血系	リンパ腫
Ｈ９	造血系	リンパ腫
ＪｅＫｏ－１	造血系	リンパ腫
ＳＵ－ＤＨＬ－８	造血系	リンパ腫
ＳＵＰ－Ｔ１	造血系	リンパ腫
ＴＵＲ	造血系	リンパ腫
Ｈｓ　４４５	造血系	リンパ腫
ＢＣＰ－１	造血系	リンパ腫
ＣＡ４６	造血系	リンパ腫
Ｊｉｙｏｙｅ	造血系	リンパ腫
ＭＣ１１６	造血系	リンパ腫
ＮＡＭＡＬＷＡ	造血系	リンパ腫
ＲＥＣ－１	造血系	リンパ腫
ＳＵ－ＤＨＬ－４	造血系	リンパ腫
ＳＵ－ＤＨＬ－５	造血系	リンパ腫
ＳＵ－ＤＨＬ－１０	造血系	リンパ腫
ＤＢ	造血系	リンパ腫
ＤＯＨＨ－２	造血系	リンパ腫
ＨＴ	造血系	リンパ腫
ＲＰＭＩ　６６６６	造血系	リンパ腫
Ｒａｊｉ	造血系	リンパ腫

細胞株	タイプ	サブタイプ
ＳＲ	造血系	リンパ腫
ＳＴ４８６	造血系	リンパ腫
ＢＣ－１	造血系	リンパ腫
Ｄａｕｄｉ	造血系	リンパ腫
Ｌ－４２８	造血系	リンパ腫
ＥＢ－３	造血系	リンパ腫
Ｒａｍｏｓ（ＲＡ　１）	造血系	リンパ腫
ＣＲＯ－ＡＰ２	造血系	リンパ腫
Ｄ３４１　Ｍｅｄ	中枢神経系	髄芽腫
Ｄ２８３　Ｍｅｄ	中枢神経系	髄芽腫
Ｄａｏｙ	中枢神経系	髄芽腫
Ｈｓ　８５２．Ｔ	皮膚（黒色腫）	黒色腫
ＷＭ－２６６－４	皮膚（黒色腫）	黒色腫
Ｈｓ　９３４．Ｔ	皮膚（黒色腫）	黒色腫
Ａ２０５８	皮膚（黒色腫）	黒色腫
Ｇ－３６１	皮膚（黒色腫）	黒色腫
Ｈｓ　６８８（Ａ）．Ｔ	皮膚（黒色腫）	黒色腫
Ｈｓ　９３６．Ｔ（Ｃ１）	皮膚（黒色腫）	黒色腫
Ｈｓ　８９５．Ｔ	皮膚（黒色腫）	黒色腫
Ａ７	皮膚（黒色腫）	黒色腫
Ｃ３２	皮膚（黒色腫）	黒色腫
ＣＨＬ－１	皮膚（黒色腫）	黒色腫
ＳＫ－ＭＥＬ－２８	皮膚（黒色腫）	黒色腫
ＳＨ－４	皮膚（黒色腫）	黒色腫
ＲＰＭＩ－７９５１	皮膚（黒色腫）	黒色腫
ＭＡＬＭＥ３Ｍ	皮膚（黒色腫）	黒色腫
ＭｅＷｏ	皮膚（黒色腫）	黒色腫
ＳＫ－ＭＥＬ－１	皮膚（黒色腫）	黒色腫
ＳＫ－ＭＥＬ－３	皮膚（黒色腫）	黒色腫
Ｃ３２ＴＧ	皮膚（黒色腫）	黒色腫
Ｈｓ　２９４Ｔ	皮膚（黒色腫）	黒色腫
Ｈｓ　６９５Ｔ	皮膚（黒色腫）	黒色腫
Ａ１０１Ｄ	皮膚（黒色腫）	黒色腫
Ａ３７５	皮膚（黒色腫）	黒色腫
ＣＯＬＯ　８２９	皮膚（黒色腫）	黒色腫
ＨＭＣＢ	皮膚（黒色腫）	黒色腫
ＩＭ－９	造血系	骨髄腫
ＳＫＯ－００７	造血系	骨髄腫
Ｕ２６６Ｂ１	造血系	骨髄腫
ＲＰＭＩ　８２２６	造血系	骨髄腫
ＡＲＨ－７７	造血系	骨髄腫

細胞株	タイプ	サブタイプ
ＢＥ（２）Ｃ	中枢神経系	神経芽細胞腫
ＳＫ－Ｎ－ＦＩ	中枢神経系	神経芽細胞腫
ＣＨＰ－２１２	中枢神経系	神経芽細胞腫
ＳＫ－Ｎ－ＡＳ	中枢神経系	神経芽細胞腫
ＭＣ－ＩＸＣ	中枢神経系	神経芽細胞腫
ＳＫ－Ｎ－ＤＺ	中枢神経系	神経芽細胞腫
Ｈｓ　２２９．Ｔ	肺	ＮＳＣＬＣ
ＮＣＩ－Ｈ６６１	肺	ＮＳＣＬＣ
Ａ４２７	肺	ＮＳＣＬＣ
Ｃａｌｕ６	肺	ＮＳＣＬＣ
ＮＣＩ－Ｈ４６０	肺	ＮＳＣＬＣ
ＮＣＩ－Ｈ５２０	肺	ＮＳＣＬＣ
ＮＣＩ－Ｈ５９６	肺	ＮＳＣＬＣ
ＮＣＩＨ４４１	肺	ＮＳＣＬＣ
Ａ５４９	肺	ＮＳＣＬＣ
ＣｈａＧｏＫ１	肺	ＮＳＣＬＣ
Ｃａｌｕ１	肺	ＮＳＣＬＣ
ＣＯＲ－Ｌ２３	肺	ＮＳＣＬＣ
ＳＫＭＥＳ１	肺	ＮＳＣＬＣ
ＮＣＩ－Ｈ２９２	肺	ＮＳＣＬＣ
ＣＯＲ－Ｌ１０５	肺	ＮＳＣＬＣ
Ｇ－２９２，ｃｌｏｎｅ　Ａ１４１Ｂ１	軟組織	骨肉腫
Ｈｓ　８８８．Ｓｋ	軟組織	骨肉腫
ＨＯＳ	軟組織	骨肉腫
ＭＧ－６３	軟組織	骨肉腫
ＳＪＳＡ１	軟組織	骨肉腫
ＳＷ１３５３	軟組織	骨肉腫
ＳａＯＳ２	軟組織	骨肉腫
Ｕ２ＯＳ	軟組織	骨肉腫
ＫＨＯＳ－２４０Ｓ	軟組織	骨肉腫
ＭＥ－１８０	女性ＧＵ	卵巣
ＰＡ－１	女性ＧＵ	卵巣
Ｃａ　Ｓｋｉ	女性ＧＵ	卵巣
ＭＳ７５１	女性ＧＵ	卵巣
ＣａＯＶ３	女性ＧＵ	卵巣
ＯＶＣＡＲ３	女性ＧＵ	卵巣
ＳＫＯＶ３	女性ＧＵ	卵巣
ＰＳＮ－１	膵臓	膵臓
ＡｓＰＣ－１	膵臓	膵臓
ＰＡＮＣ－１	膵臓	膵臓
Ｈｓ　７６６Ｔ	膵臓	膵臓
Ｍｉａ　ＰａＣａ－２	膵臓	膵臓
ＳＵ．８６．８６	膵臓	膵臓

細胞株	タイプ	サブタイプ
ＹＡＰＣ	膵臓	膵臓
ＢｘＰＣ－３	膵臓	膵臓
ＣＦＰＡＣ－１	膵臓	膵臓
Ｃａｐａｎ－１	膵臓	膵臓
Ｃａｐａｎ－２	膵臓	膵臓
ＨＰＡＦ－ＩＩ	膵臓	膵臓
ＨｕＰ－Ｔ４	膵臓	膵臓
ＢｅＷｏ	胎盤	胎盤
ＪＡＲ	胎盤	胎盤
ＪＥＧ－３	胎盤	胎盤
２２Ｒｖ１	前立腺	前立腺
ＤＵ１４５	前立腺	前立腺
ＰＣ－３	前立腺	前立腺
ＬＮＣａＰ	前立腺	前立腺
ＢＭ－１６０４	前立腺	前立腺
ＢＰＨ１	前立腺	前立腺
Ｈｓ　７２９	軟組織	肉腫
ＶＡ－ＥＳ－ＢＪ	軟組織	肉腫
Ｈｓ　８２１．Ｔ	軟組織	肉腫
ＴＥ　１２５．Ｔ	軟組織	肉腫
ＲＤ	軟組織	肉腫
ＳＫ－ＵＴ－１	軟組織	肉腫
Ａ－６７３	軟組織	肉腫
ＳＷ６８４	軟組織	肉腫
Ａ２０４	軟組織	肉腫
ＳＷ８７２	軟組織	肉腫
ＳＷ９８２	軟組織	肉腫
ＨＴ－１０８０	軟組織	肉腫
ＭＥＳ－ＳＡ	軟組織	肉腫
ＳＪＲＨ３０	軟組織	肉腫
ＳＫ－ＬＭＳ－１	軟組織	肉腫
ＴＥ　３８１．Ｔ	軟組織	肉腫
ＮＣＩ－Ｈ５１０Ａ	肺	ＳＣＬＣ
ＮＣＩＨ４４６	肺	ＳＣＬＣ
ＳＨＰ－７７	肺	ＳＣＬＣ
ＤＭＳ１１４	肺	ＳＣＬＣ
ＳＷ９００	肺	ＳＣＬＣ
ＤＭＳ５３	肺	ＳＣＬＣ
ＮＣＩ－Ｈ６９	肺	ＳＣＬＣ
ＤＭＳ２７３	肺	ＳＣＬＣ
ＳＫ－ＰＮ－ＤＷ	胃	胃
ＡＧＳ	胃	胃
ＨＳ　７４６Ｔ	胃	胃
ＳＮＵ－１	胃	胃

細胞株	タイプ	サブタイプ
ＫＡＴＯ　ＩＩＩ	胃	胃
ＳＮＵ－１６	胃	胃
ＳＮＵ－５	胃	胃
ＮＴＥＲＡ－２　ｃｌ．Ｄ１	精巣	精巣
ＴＴ	内分泌腺	甲状腺
ＢＨＴ－１０１	内分泌腺	甲状腺
ＣＡＬ－６２	内分泌腺	甲状腺
ＣＧＴＨ－Ｗ－１	内分泌腺	甲状腺
ＳＷ５７９	内分泌腺	甲状腺
ＨＥＣ－１－Ａ	女性ＧＵ	子宮
ＲＬ９５－２	女性ＧＵ	子宮
ＫＬＥ	女性ＧＵ	子宮
ＡＮ３　ＣＡ	女性ＧＵ	子宮
ＳＷ９６２	女性ＧＵ	外陰部
ＳＷ９５４	女性ＧＵ	外陰部

【０３１５】

アミノプリン化合物（化合物１に例示される）は、様々ながん細胞株において、抗増殖活性を示す、または、抗増殖活性を有するように示される。これらがん細胞株における抗増殖活性は、アミノプリン化合物が、黒色腫、結腸直腸癌、胃癌、頭頸部癌、甲状腺癌、膀胱癌、ＣＮＳ癌、肺癌、膵臓癌及び軟組織癌により例示されるような固形腫瘍を含むがんの治療に有用であり得ることを示す。

【０３１６】

別の実施形態では、アミノプリン化合物（化合物１に例示される）は、様々ながん細胞株において、アポトーシスを示す、または、アポトーシスを誘導するように示される。アポトーシス誘導は、アミノプリン化合物が、膀胱癌、乳癌、ＣＮＳ癌（神経芽細胞腫及び神経膠腫を含む）、結腸癌、胃腸癌（例えば、胃癌または結腸癌）、内分泌腺癌（例えば、甲状腺癌または副腎癌）、女性泌尿生殖器癌（例えば、子宮頸癌、卵巣明細胞癌、外陰部癌、子宮癌または卵巣癌）、頭頸部癌、造血系癌（例えば、白血病または骨髄腫）、腎臓癌、肝臓癌、肺（例えば、ＮＳＣＬＣまたはＳＣＬＣ）、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、または軟組織癌（例えば、肉腫または骨肉腫）により例示されるような固形腫瘍を含むがんの治療に有用であり得ることを示す。

【０３１７】

別の実施形態では、アミノプリン化合物（化合物１に例示される）は、様々ながん細胞株において、Ｇ１／Ｓ停止を示す、または、Ｇ１／Ｓ停止を引き起こすように示される。これらがん細胞株においてＧ１／Ｓ停止を引き起こすことは、アミノプリン化合物が、膀胱癌、乳癌、ＣＮＳ癌（例えば、神経膠腫または神経芽細胞腫）、結腸癌、胃腸癌（例えば、胃癌）、内分泌腺癌（例えば、甲状腺癌または副腎癌）、女性泌尿生殖器癌（例えば、子宮癌、子宮頸癌、卵巣明細胞癌または外陰部癌）、頭頸部癌、造血系癌（例えば、白血病または骨髄腫）、腎臓癌、肝臓癌、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣまたはＳＣＬＣ）、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、または軟組織癌（肉腫または骨肉腫）により例示されるような固形腫瘍を含むがんの治療に有用であり得ることを示す。

【０３１８】

マルチプレックス細胞傷害性アッセイ。別の実験では、ＲＰＭＩ１６４０（１０％　ＦＢＳ、Ｌ－アラニル－Ｌ－グルタミン（２ｍＭ）、ピルビン酸Ｎａ（１ｍＭ））または特殊培地を用いて、５％CO_2の加湿雰囲気下、３７℃で細胞を増殖させた。細胞を３８４ウェルプレート内に播種してから、５％　CO_2の加湿雰囲気下、３７℃でインキュベート

した。細胞播種の２４時間後に化合物を添加した。同時に、０時間の未処理細胞プレートを作製した。７２時間のインキュベーション期間終了後、細胞を固定してから、蛍光標識抗体及び核染料で染色して、細胞核、アポトーシス細胞及び有糸分裂細胞を可視化した。アポトーシス細胞は、抗活性カスパーゼ３抗体を用いて検出した。有糸分裂細胞は、抗リン酸ヒストン３抗体を用いて検出した。化合物を３．１６倍に系列希釈し、１０μＭの最高試験濃度から０．１％　ＤＭＳＯの最終アッセイ濃度まで、１０点超の濃度でアッセイした。Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　ＩｍａｇｅＸｐｒｅｓｓ　Ｍｉｃｒｏ　ＸＬハイコンテントイメージャーを用いて自動蛍光顕微鏡検査を実施して、４Ｘ対物レンズで画像を収集した。

【０３１９】

データ解析。１６ビットのＴＩＦＦイメージを取得してから、ＭｅｔａＸｐｒｅｓｓ　５．１．０．４１ソフトウェアを用いて解析を行った。取り込んだ核染料のシグナル強度により細胞増殖を測定した。細胞増殖アッセイの出力については、相対細胞カウントを参照した。細胞増殖のエンドポイントを測定するために、以下の式を用いて、細胞増殖データの出力を対照の百分率（ＰＯＣ）に変換した。

ＰＯＣ　＝　相対細胞カウント（化合物ウェル）／相対細胞カウント（溶媒ウェル）ｘ１００

【０３２０】

相対細胞カウントＩＣ５０を、ＤＭＳＯ対照を基準として、最大可能反応の５０％を示す試験化合物濃度のこととした。ＧＩ５０とは、観察された増殖が半減するのに必要な濃度のことを意味する。これは、未処理細胞における増殖とウェルに播種した細胞数の中間レベルにまで増殖を阻害する濃度に相当する（０時間値）。ＩＣ５０値は、非線形回帰を用いて、データをシグモイド４ポイント、４パラメータの一部位用量反応モデルにフィッティングして算出した。

ｙ（フィッティング）　＝　Ａ＋［（Ｂ－Ａ）／（１＋（（Ｃ／ｘ）＾Ｄ））］

【０３２１】

初期ステージアポトーシスから後期ステージアポトーシスの細胞に活性化カスパーゼ３マーカーを標識する。カスパーゼ３シグナルの２倍誘導（Ｃａｌ－Ｘ２）または５倍誘導（Ｃａｌ＿Ｘ５）を生じさせる試験化合物濃度は、有意なアポトーシス誘導を示した。ＤＭＳＯ対照と比較した場合の化合物によるカスパーゼ３の最大誘導については、最大倍率変化で記録した。

【０３２２】

表３．細胞傷害性アッセイの結果

【表１０】

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	ＧＩ５０（μＭ）	ＩＣ５０（μＭ）	Ｃａｌ Ｘ２（μＭ）	Ｃａｌ Ｘ５（μＭ）	最大倍率変化
ＮＣＩＨ２９５Ｒ	内分泌腺	副腎	１０	１０	１０	１０	１．７４
ＳＷ１３	内分泌腺	副腎	０．０７１１	０．１３５	０．０４	０．５３５	８．７４
５６３７	膀胱	膀胱	６．８５	９．７７	１０	１０	２．１２
６３９Ｖ	膀胱	膀胱	０．１８４	０．２０６	０．０８４１	０．４６５	６．３３
６４７Ｖ	膀胱	膀胱	６．９３	７．８２	２．７４１３	４．４５	１９．２９
ＢＦＴＣ９０５	膀胱	膀胱	０．０５１５	０．０５４６	０．００１７９	０．０４１４	４５．３
ＨＴ１１９７	膀胱	膀胱	０．４４４	１０	０．１６０１	１０	４．１６
ＨＴ１３７６	膀胱	膀胱	０．７９２	３．４８	０．００５２４	０．１６７	１０．８７
Ｊ８２	膀胱	膀胱	１０	１０	２．４３６５	１０	３．１７
ＳＣＡＢＥＲ	膀胱	膀胱	０．０６６５	０．０７７２	０．０００８６	０．００５０６	２９．４７
Ｔ２４	膀胱	膀胱	０．２３３	０．２７４	４．５４４３	１０	２．６１
ＴＣＣＳＵＰ	膀胱	膀胱	２．２１	６．５９	５．６４３５	１０	３．６７
ＵＭＵＣ３	膀胱	膀胱	０．１４９	０．２０１	２．７９３４	５．７６	６．５６
ＡＵ５６５	乳房	乳房	８．１５	８．７７	３．８７４９	７．１４	１４．１８
ＢＴ２０	乳房	乳房	８．３６	１０	１０	１０	１．８１

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Ca1X2（μM）	Ca1X5（μM）	最大倍率変化
BT474	乳房	乳房	10	10	10	10	0.94
BT549	乳房	乳房	10	10	5.4537	10	3.14
CAMA1	乳房	乳房	0.298	2.24	6.4981	10	2.85
EFM19	乳房	乳房	4.2	10	10	10	2.1
HS578T	乳房	乳房	0.153	0.837	2.6723	6.58	5.94
KPL1	乳房	乳房	10	10	0.0481	10	2.63
MCF7	乳房	乳房	0.636	3.47	6.5592	9.74	5.78
MDAMB231	乳房	乳房	0.0339	0.0624	0.0242	0.257	5.94
MDAMB415	乳房	乳房	0.729	10	10	10	1.85
MDAMB436	乳房	乳房	0.262	10	5.118	10	4.25
MDAMB453	乳房	乳房	0.656	2.82	10	10	1.07
MDAMB468	乳房	乳房	0.0363	0.0721	0.0969	10	3.81
MT3	乳房	乳房	0.674	1.08	7.6544	10	2.81

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	CalX2（μM）	CalX5（μM）	最大倍率変化
SKBR3	乳房	乳房	6.81	8.45	3.2211	6.2	12.79
T47D	乳房	乳房	10	10	10	10	2
ZR751	乳房	乳房	0.0943	7.7	5.9055	6.44	7.36
A431	皮膚	がん腫	0.228	0.311	0.0801	1.76	5.11
C33A	女性GU	子宮頸部	0.191	0.407	3.6798	5.39	9.45
C4I	女性GU	子宮頸部	10	10	5.7177	7.94	7.38
C4II	女性GU	子宮頸部	10	10	0.044	10	3.7
DOTC24510	女性GU	子宮頸部	0.04	0.132	0.0268	10	5.03
HELA	女性GU	子宮頸部	6.75	8.71	7.0794	10	3.65
HT3	女性GU	子宮頸部	0.856	3.21	0.2906	3.74	7.49
SIHA	女性GU	子宮頸部	10	10	7.6882	8.82	5.49
COLO201	結腸	結腸	0.0128	0.0172	0.0225	0.267	6.09
COLO205	結腸	結腸	0.0095	0.0117	0.0102	0.0248	9.86
COLO	結腸	結腸	9.11	10	6.18	9.53	5.28

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Cal X2（μM）	Cal X5（μM）	最大倍率変化
320DM					62		
COLO320HSR	結腸	結腸	4.19	4.44	2.0186	3.53	49.73
DLD1	結腸	結腸	0.162	0.197	0.0474	0.104	21.95
HCT116	結腸	結腸	0.0194	0.0204	0.0196	0.0448	45.43
HCT15	結腸	結腸	1.97	2.23	5.1211	7.03	7.97
HRT18	結腸	結腸	0.0775	0.0819	0.0657	0.147	11.1
HT29	結腸	結腸	0.0129	0.0167	0.0092	0.0318	61.59
LS1034	結腸	結腸	0.224	0.676	1.4781	10	2.52
LS123	結腸	結腸	0.061	0.188	0.0766	10	4.74
LS174T	結腸	結腸	0.194	0.259	0.2846	0.412	5.63
LS411N	結腸	結腸	0.0358	0.053	0.0575	10	5.58
LS513	結腸	結腸	0.0353	0.0386	0.0233	0.0356	64.31
NCIH508	結腸	結腸	0.0288	0.0481	0.0778	1.25	5.37
NCIH	結腸	結腸	0.01	0.0445	0.02	0.07	8.21

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Ca1X2（μM）	Ca1X5（μM）	最大倍率変化
747			2		26	56	
RKO	結腸	結腸	0.0353	0.0405	0.0407	0.378	11.14
RKOAS451	結腸	結腸	0.0405	0.0449	0.1873	1.16	10.06
RKOE6	結腸	結腸	0.0753	0.107	1.6988	3.6	29.26
SNUC2B	結腸	結腸	0.0544	0.722	10	10	1.67
SW1417	結腸	結腸	0.0088	0.0351	0.0221	0.0693	6.76
SW1463	結腸	結腸	0.135	0.181	2.4138	10	2.82
SW403	結腸	結腸	0.0476	0.173	0.1084	10	4.02
SW48	結腸	結腸	0.0018	0.0031	0.0047	0.0266	13.66
SW480	結腸	結腸	0.0184	0.0311	0.0638	0.248	6.26
SW620	結腸	結腸	0.0492	0.0798	1.4774	3.88	14.66
SW837	結腸	結腸	0.172	0.348	0.325	10	4.34
SW948	結腸	結腸	0.195	0.327	10	10	1.57
WIDR	結腸	結腸	0.0104	0.0133	0.0085	0.021	79.03
HUTU	十二指腸	十二指腸	0.05	0.0695	0.01	0.35	9.27

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Cal X2（μM）	Cal X5（μM）	最大倍率変化
８０			７		６１	４	
Ｙ７９	眼球－網膜芽細胞腫	眼球	１０	１０	７．８７３９	１０	２．５８
Ａ１７２	ＣＮＳ	神経膠腫	０．００６４９	０．１３９	０．１１７４	２．３６	５．９５
ＣＣＦＳＴＴＧ１	ＣＮＳ	神経膠腫	１０	１０	１０	１０	１．０３
ＤＢＴＲＧ０５ＭＧ	ＣＮＳ	神経膠腫	０．００４３２	０．００９８４	０．１９６３	１０	３．９４
ＤＫＭＧ	ＣＮＳ	神経膠腫	０．００２０７	０．１２６	０．０４６３	０．１６	１０．８６
Ｈ４	ＣＮＳ	神経膠腫	０．７５８	０．９４３	１．７２８５	３．７８	１４．４７
ＨＳ６８３	ＣＮＳ	神経膠腫	０．１４８	０．３０５	１０	１０	２．５４
Ｍ０５９Ｊ	ＣＮＳ	神経膠腫	０．６１２	３．３１	４．９６３３	１０	２．８
ＰＦＳＫ１	ＣＮＳ	神経膠腫	０．００２３４	１０	１０	１０	１．０６
ＳＮＢ１９	ＣＮＳ	神経膠腫	０．１６３	０．２４４	０．４４７８	１０	３．２９
ＳＷ１０８８	ＣＮＳ	神経膠腫	３．３５	５．９８	５．２６１５	７．５	９．５９
ＳＷ１７８３	ＣＮＳ	神経膠腫	５．９２	９．８５	９．０９９４	１０	２．４９
Ｔ９８Ｇ	ＣＮＳ	神経膠腫	１０	１０	５．４２２５	１０	３．１６
Ｕ１	ＣＮＳ	神経膠腫	０．	１０	１０	１０	１．９

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Ca1X2（μM）	Ca1X5（μM）	最大倍率変化
18MG			175				2
U138MG	CNS	神経膠腫	0.053	10	0.1598	0.417	8.01
U87MG	CNS	神経膠腫	0.0692	0.101	9.3615	10	2.14
A253	頭頸部	頭頸部	0.171	10	8.7811	10	2.85
A388	頭頸部	頭頸部	0.422	1.12	0.0902	3.52	6.48
CAL27	頭頸部	頭頸部	0.0592	0.0661	0.0877	0.46	7.98
DETROIT562	頭頸部	頭頸部	0.347	10	4.9484	7.16	6.02
FADU	頭頸部	頭頸部	0.435	0.787	4.0608	5.64	8.64
SCC25	頭頸部	頭頸部	0.0439	0.051	0.1187	0.304	6.72
SCC4	頭頸部	頭頸部	0.0512	0.108	0.0317	0.065	7.38
SCC9	頭頸部	頭頸部	0.117	0.28	0.6679	3.86	9.58
769P	腎臓	腎臓	0.194	0.255	0.2023	5.11	5.67
786O	腎臓	腎臓	2.04	6.92	10	10	0.83
A498	腎臓	腎臓	0.522	0.808	0.5562	10	4.72
A704	腎臓	腎臓	10	10	10	10	0.96

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Ca1X2（μM）	Ca1X5（μM）	最大倍率変化
ACHN	腎臓	腎臓	0.3006	0.55	0.78	10	2.97
CAKI1	腎臓	腎臓	0.0914	0.1511	0.2015	10	4.12
CAKI2	腎臓	腎臓	0.139	0.193	0.1631	0.449	6.26
G401	腎臓	腎臓	0.0774	0.086	0.0717	0.179	30.87
G402	腎臓	腎臓	0.0504	0.0925	0.0162	0.637	7.34
SKNEP1	腎臓	腎臓	10	10	10	10	1.15
BV173	造血系及びリンパ	白血病	1.1	10	0.4959	10	2.91
CCRFCEM	造血系及びリンパ	白血病	5.03	6.05	3.4279	6.95	12.74
CEMC1	造血系及びリンパ	白血病	10	10	4.1828	5.22	11.27
CMLT1	造血系及びリンパ	白血病	0.149	10	0.0948	10	4.85
EM2	造血系及びリンパ	白血病	0.0481	0.0936	10	10	1.55
HEL9217	造血系及びリンパ	白血病	4.62	8.23	3.291	6.57	6.23
JRT3T35	造血系及びリンパ	白血病	3.58	4.78	2.6364	3.8	14.26
ジャーカ	造血系及びリンパ	白血病	3.34	3.73	1.61	3.28	14.48

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Ca1X2（μM）	Ca1X5（μM）	最大倍率変化
ット					73		
K562	造血系及びリンパ	白血病	10	10	2.9298	4.86	51.89
KG1	造血系及びリンパ	白血病	0.0017	0.0325	2.5811	10	2.5
KU812	造血系及びリンパ	白血病	0.003	0.0159	0.03	8.02	5.63
MEG01	造血系及びリンパ	白血病	0.0818	0.221	0.5718	10	2.77
MHHPREB1	造血系及びリンパ	白血病	6.69	6.97	5.1142	7.66	11.43
MOLT16	造血系及びリンパ	白血病	2.88	3.35	2.4102	4.97	8.06
MOLT3	造血系及びリンパ	白血病	0.946	3.03	5.88	10	3.63
MV411	造血系及びリンパ	白血病	0.107	0.184	0.0933	1.15	8.12
MX1	造血系及びリンパ	白血病	0.0401	0.0619	1.1016	10	3.78
NALM6	造血系及びリンパ	白血病	10	10	0.1241	10	5
RS411	造血系及びリンパ	白血病	0.359	2.96	3.8025	8.4	5.83
TF1	造血系及びリンパ	白血病	0.0015	0.0095	0.006	0.0296	16.1
THP1	造血系及びリンパ	白血病	0.0251	0.0495	0.132	3.9	6.3
HEPG2	肝臓	肝臓	0.0224	0.0643	0.0041	0.0108	62.47

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Ca1X2（μM）	Ca1X5（μM）	最大倍率変化
HLE	肝臓	肝臓	0.683	1.04	0.8174	10	2.5
HLF	肝臓	肝臓	4.76	6.47	10	10	1.95
HUCCT1	肝臓	肝臓	0.0537	0.0633	0.0222	0.0406	11.54
HUH6CLONE5	肝臓	肝臓	0.145	0.354	0.0631	0.302	8.25
OCUG1	肝臓	肝臓	0.464	1.29	0.0848	0.49	5.49
SNU423	肝臓	肝臓	0.192	0.276	0.0909	1.65	7.32
BC1	造血系及びリンパ	リンパ腫	10	10	5.1005	6.54	8.72
BCP1	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.0205	0.0797	4.8663	7.36	6.56
CA46	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.0146	0.0213	3.2395	8.08	9.46
CROAP2	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.996	2.58	2.9603	4.2	50.79
DAUDI	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.0177	10	3.9392	5.33	10.08
DB	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.0131	10	6.1153	6.5	7.11
DOHH2	造血系及びリンパ	リンパ腫	5.54	5.79	2.4833	3.99	20.41
EB2	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.389	0.55	5.7381	10	4.16
EB	造血系及び	リンパ腫	1.	2.1	6.	7.	5.5

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Ca1X2（μM）	Ca1X5（μM）	最大倍率変化
3	リンパ		63	5	1469	66	
GA10	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.0468	0.0567	0.64677	1.94	6.49
H9	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.0232	0.039	0.0222	0.4	7.33
HS445	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.0143	0.0377	4.9128	7.7	5.65
HS611T	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.0106	0.0123	2.8507	10	3.84
HT	造血系及びリンパ	リンパ腫	8.3	10	8.6354	10	2.44
JEKO1	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.461	0.83	4.3369	10	3.11
JIYOYE	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.0814	0.21	4.404	5.35	11.1
L428	造血系及びリンパ	リンパ腫	1.63	3.46	4.2384	5.88	7.51
MC116	造血系及びリンパ	リンパ腫	6.02	6.49	2.8763	5.18	9.46
NAMALWA	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.0181	0.0239	5.9431	10	2.68
RAJI	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.179	10	2.5564	4.07	24.81
RAMOSRA1	造血系及びリンパ	リンパ腫	3.66	3.84	4.5496	7.39	25.1
REC1	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.0053	0.193	10	10	1.86
RP	造血系及び	リンパ腫	0.	0.3	3.	4.	26.

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Ca1X2（μM）	Ca1X5（μM）	最大倍率変化
MI6666	リンパ		0.801	7	0.419	37	35
SR	造血系及びリンパ	リンパ腫	1.42	1.84	1.2842	3.07	33.52
ST486	造血系及びリンパ	リンパ腫	5.02	6.14	4.2422	6.11	10.85
SUDHL10	造血系及びリンパ	リンパ腫	1.23	1.4	3.611	4.87	11.63
SUDHL4	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.168	0.332	2.5668	4.83	10.75
SUDHL5	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.0011	0.0013	1.6359	4.54	10.37
SUDHL8	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.0193	0.0406	1.2344	4.19	10.79
SUPT1	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.0196	0.0466	4.5476	9.21	5.76
TUR	造血系及びリンパ	リンパ腫	0.0415	0.0539	0.6984	3.45	17.35
D283MED	CNS	髄芽腫	2.56	7.55	8.3456	10	2.23
D341MED	CNS	髄芽腫	10	0.0219	7.7855	10	2.14
DAOY	CNS	髄芽腫	0.749	1.09	3.2773	5.22	16.68
A101D	皮膚	黒色腫	0.0424	0.0815	0.4207	3.71	7.93
A205	皮膚	黒色腫	0.21	0.288	0.06	0.20	11.68

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Ca1X2（μM）	Ca1X5（μM）	最大倍率変化
8			2		5	4	
A375	皮膚	黒色腫	0.0065	0.0072	0.0673	0.0827	103.79
A7	皮膚	黒色腫	1.72	7.27	5.0814	9.4	5.51
C32	皮膚	黒色腫	0.0289	0.111	0.0451	0.0778	110.9
C32TG	皮膚	黒色腫	0.0408	0.109	0.0608	0.117	42.82
CHL1	皮膚	黒色腫	0.103	0.117	1.2376	10	3.46
COLO829	皮膚	黒色腫	0.0121	0.0343	0.0421	0.125	24.28
G361	皮膚	黒色腫	0.102	0.15	0.0428	0.12	24.48
HMCB	皮膚	黒色腫	0.0724	0.113	10	10	1.8
HS294T	皮膚	黒色腫	0.0507	0.0706	0.154	2.15	5.74
HS688AT	皮膚	黒色腫	0.0822	10	10	10	1.61
HS695T	皮膚	黒色腫	0.0363	0.16	0.0253	0.0727	22.05
HS852T	皮膚	黒色腫	0.0564	0.715	0.05	0.234	6.51
HS895T	皮膚	黒色腫	10	10	10	10	1.52
HS93	皮膚	黒色腫	0.00	10	0.36	1.4	5.1

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Cal X2（μM）	Cal X5（μM）	最大倍率変化
4T			52		38		
HS936TC1	皮膚	黒色腫	0.0184	0.0258	0.0084	0.0224	134.98
MALME3M	皮膚	黒色腫	0.0034	0.012	0.0025	0.0045	102.73
MEWO	皮膚	黒色腫	0.102	0.159	0.167	0.373	14.34
RPMI7951	皮膚	黒色腫	0.0716	0.0945	0.1237	1.29	28.15
SH4	皮膚	黒色腫	0.028	0.029	0.0157	0.0382	66.44
SKMEL1	皮膚	黒色腫	0.001	0.0291	0.1019	0.194	7.63
SKMEL28	皮膚	黒色腫	0.0279	0.0571	0.2907	0.344	16.64
SKMEL3	皮膚	黒色腫	0.0284	0.0625	10	10	1.74
WM2664	皮膚	黒色腫	0.012	0.0354	0.0023	0.0151	83.29
ARH77	造血系及びリンパ	骨髄腫	10	10	10	10	1.86
IM9	造血系及びリンパ	骨髄腫	0.0911	0.143	0.043	10	4.85
RPMI8226	造血系及びリンパ	骨髄腫	1.09	2.48	3.3103	5.34	8.35
SKO0	造血系及びリンパ	骨髄腫	0.02	0.482	0.17	2.79	7.24

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Ca1X2（μM）	Ca1X5（μM）	最大倍率変化
07			74		58		
U266B1	造血系及びリンパ	骨髄腫	0.0133	0.109	0.0493	10	4.36
BE2C	CNS	神経芽細胞腫	0.146	0.21	0.1223	10	5.47
CHP212	CNS	神経芽細胞腫	0.0066	0.0165	0.019	0.341	5.97
MCIXC	CNS	神経芽細胞腫	2.04	2.33	1.9309	4.62	5.15
SKNAS	CNS	神経芽細胞腫	0.0489	0.132	0.0675	0.227	8.86
SKNDZ	CNS	神経芽細胞腫	7.4	10	10	10	1.23
SKNFI	CNS	神経芽細胞腫	0.0151	0.135	0.0897	10	3.51
A427	肺	NSCLC	0.0475	0.0763	0.0018	10	3.34
A549	肺	NSCLC	0.102	0.128	0.0297	0.0946	13.03
CALU1	肺	NSCLC	0.0967	0.149	0.2575	10	3.73
CALU6	肺	NSCLC	0.0463	0.083	0.11	10	4.86
CHAGOK1	肺	NSCLC	10	10	10	10	1.23
CORL105	肺	NSCLC	0.0165	0.0414	0.0583	0.571	6.55
CORL	肺	NSCLC	0.02	0.0283	0.01	0.05	12.96

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Ca1X2（μM）	Ca1X5（μM）	最大倍率変化
２３			３８		７６	６９	
ＨＳ２２９Ｔ	肺	ＮＳＣＬＣ	０．４１５	１０	０．８４４８	７．２２	５．２９
ＮＣＩＨ２９２	肺	ＮＳＣＬＣ	０．２７８	０．６８６	２．４６０２	４．８５	１０．２６
ＮＣＩＨ４４１	肺	ＮＳＣＬＣ	０．２７１	１．２５	７．７４０６	１０	４．３２
ＮＣＩＨ４６０	肺	ＮＳＣＬＣ	１０	１０	１０	１０	０．９８
ＮＣＩＨ５２０	肺	ＮＳＣＬＣ	０．９９１	２．１３	３．６３７	５．０３	１３．９５
ＮＣＩＨ５９６	肺	ＮＳＣＬＣ	２．７５	１０	１０	１０	１．１１
ＮＣＩＨ６６１	肺	ＮＳＣＬＣ	１．４４	２．６４	０．０８３３	１０	４．５８
ＳＫＭＥＳ１	肺	ＮＳＣＬＣ	０．１０３	０．１２２	０．０３８４	０．２１２	２７．０３
ＯＥ１９	頭頸部	食道	０．３４	１０	１０	１０	１．７９
ＯＥ２１	頭頸部	食道	０．０９３９	０．１２４	０．０２２１	０．９４８	５．９１
ＯＥ３３	頭頸部	食道	０．０６３	０．０９６９	０．０３１７	０．４９５	５．９
Ｇ２９２ＣＬＯＮＥＡ	軟組織	骨肉腫	０．０２７２	０．０４９３	０．０４０１	０．２１１	７．６１

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Ca1X2（μM）	Ca1X5（μM）	最大倍率変化
141B1							
HOS	軟組織	骨肉腫	2.57	3.69	6.2324	8.81	7.12
HS888SK	軟組織	骨肉腫	0.111	10	0.1023	0.175	15.7
KHOS240S	軟組織	骨肉腫	10	10	4.3797	4.93	18.16
MG63	軟組織	骨肉腫	0.108	0.115	4.1626	5.71	17.21
SAOS2	軟組織	骨肉腫	3.57	6.88	3.2386	5.98	6.35
SJSA1	軟組織	骨肉腫	1.16	2.46	2.9744	6.21	62.65
SW1353	軟組織	骨肉腫	0.184	0.292	0.404	10	4.79
U2OS	軟組織	骨肉腫	0.23	0.373	0.0332	0.0801	20.57
CAOV3	女性GU	卵巣	0.429	10	2.0076	10	2.95
CASKI	女性GU	卵巣	6.76	10	0.9719	10	2.61
ME180	女性GU	卵巣	10	10	5.1674	6.32	12.19
MS751	女性GU	卵巣	6.91	9.51	5.4363	10	3.62
OVCAR3	女性GU	卵巣	10	10	10	10	1.19

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Ca1X2（μM）	Ca1X5（μM）	最大倍率変化
PA1	女性GU	卵巣	0.471	2.62	3.6547	5.1	11.55
SKOV3	女性GU	卵巣	0.547	10	0.2939	10	2.65
ASPC1	膵臓	膵臓	0.0308	10	0.0471	10	4.08
BXPC3	膵臓	膵臓	0.0369	0.0455	0.025	10	4.98
CAPAN1	膵臓	膵臓	0.105	10	10	10	1.97
CAPAN2	膵臓	膵臓	0.136	0.291	10	0.209	6.62
CFPAC1	膵臓	膵臓	10	10	10	10	1.46
HPAFII	膵臓	膵臓	0.013	0.0175	0.0034	0.0093	52.77
HS766T	膵臓	膵臓	0.0343	0.0793	0.0646	0.632	6.36
HUPT4	膵臓	膵臓	0.0434	0.0505	0.0998	10	5.3
MIAPACA2	膵臓	膵臓	0.0357	0.0396	0.0387	0.578	15.16
PANC1	膵臓	膵臓	0.0416	0.08	0.0227	0.173	10.76
PSN1	膵臓	膵臓	0.0083	0.0092	0.036	0.0701	8.75
SU8686	膵臓	膵臓	0.0635	0.132	10	10	2.09
YA	膵臓	膵臓	0.	0.6	10	10	1.5

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Ca1X2（μM）	Ca1X5（μM）	最大倍率変化
PC			183	7			9
BEWO	女性GU	胎盤	5.16	5.69	3.9778	6.42	10.1
JAR	女性GU	胎盤	3.17	3.21	1.0062	2.99	102.66
JEG3	女性GU	胎盤	6.34	7.75	5.8823	7.95	6.39
22RV1	前立腺	前立腺	2.66	5.58	3.0283	4.45	18.69
BM1604	前立腺	前立腺	0.141	0.401	10	10	1.8
BPH1	前立腺	前立腺	0.0578	0.0675	0.0577	0.116	35.09
DU145	前立腺	前立腺	0.0738	0.0965	5.1233	8.37	6.15
LNCAP	前立腺	前立腺	2.43	5.07	4.1807	10	3.85
PC3	前立腺	前立腺	7.82	8.54	10	10	3.64
A204	軟組織	肉腫	10	10	0.2906	10	3.48
A673	軟組織	肉腫	3.75	3.87	3.411	4.59	27.78
HS729	軟組織	肉腫	0.54	10	10	10	1.87
HS821T	軟組織	肉腫	0.169	10	10	10	1.53
HT1080	軟組織	肉腫	0.0648	0.0727	0.0509	0.107	63.63
ME	軟組織	肉腫	0.	1.1	4.	5.	8.0

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Ca1X2（μM）	Ca1X5（μM）	最大倍率変化
SSA			81		196	47	3
RD	軟組織	肉腫	0.0367	0.0443	0.02970	0.0581	14.86
SJRH30	軟組織	肉腫	0.219	1.47	0.039	10	5.61
SKLMS1	軟組織	肉腫	0.146	0.166	0.1405	0.876	12.5
SKUT1	軟組織	肉腫	10	10	6.5345	10	4.63
SW684	軟組織	肉腫	0.0869	0.37	0.256	0.308	16.88
SW872	軟組織	肉腫	0.105	0.136	0.0538	0.434	9.48
SW982	軟組織	肉腫	0.01556	0.0614	10	10	1.94
TE125T	軟組織	肉腫	1.09	10	3.9673	10	2.5
TE381T	軟組織	肉腫	0.0076	0.0128	0.0048	0.0143	15.88
VAESBJ	軟組織	肉腫	0.336	0.58	3.1752	10	3.26
DMS114	肺	SCLC	0.0688	0.6	0.9142	10	3.38
DMS273	肺	SCLC	5.96	6.79	6.5676	8.53	6.76
DMS53	肺	SCLC	0.998	10	0.0661	1.4	7.01
NCIH44	肺	SCLC	0.327	10	10	10	1.63

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	GI50（μM）	IC50（μM）	Ca1X2（μM）	Ca1X5（μM）	最大倍率変化
6							
NCIH510A	肺	SCLC	3.7	6.61	3.8517	8.62	6.44
NCIH69	肺	SCLC	5	10	10	10	1.7
SHP77	肺	SCLC	4.79	5.82	6.8591	10	3.64
SW900	肺	SCLC	0.0216	0.0399	0.0162	0.0849	10.26
AGS	胃	胃	0.0086	0.0098	0.0075	0.0131	31.12
HS746T	胃	胃	0.0396	0.122	0.0471	10	4.41
KATOIII	胃	胃	0.0612	0.0787	0.0137	0.123	29.59
SKPNDW	胃	胃	3.6	10	7.8388	10	2.58
SNU1	胃	胃	0.0355	0.0631	0.041	2.57	5.5
SNU16	胃	胃	10	10	3.2968	5.11	10.66
SNU5	胃	胃	0.0368	0.0943	0.1664	10	3.21
NTERA2CLD1	精巣	精巣	0.044	0.0507	0.0707	0.0957	9.95
BHT101	内分泌腺	甲状腺	0.0376	0.0412	0.0438	0.0864	22.52

細胞株	腫瘍タイプ	サブタイプ	ＧＩ５０（μＭ）	ＩＣ５０（μＭ）	Ｃａｌｘ２（μＭ）	Ｃａｌｘ５（μＭ）	最大倍率変化
ＣＡＬ６２	内分泌腺	甲状腺	０．０８３６	０．０９３６	０．０７９５	０．１２９	６．４９
ＣＧＴＨＷ１	内分泌腺	甲状腺	０．０５４７	０．０６０５	０．０６５	０．１０３	９１．５５
ＳＷ５７９	内分泌腺	甲状腺	０．０４７７	０．０７０８	０．１３７４	０．２５６	５１．２２
ＴＴ	内分泌腺	甲状腺	０．０８６３	１０	０．５９４６	１０	２．７９
ＡＮ３ＣＡ	女性ＧＵ	子宮	０．７１３	７．０３	８．７７７	１０	２．７５
ＨＥＣ１Ａ	女性ＧＵ	子宮	１．８	２．８１	１．６５５２	３．７	３０．１２
ＫＬＥ	女性ＧＵ	子宮	１０	１０	１０	１０	１．３７
ＲＬ９５２	女性ＧＵ	子宮	０．００９	０．０５９９	０．１７６２	１０	４．１２
ＳＷ９５４	女性ＧＵ	外陰部	０．１１４	０．１４２	０．１７４９	０．５２１	９．１４
ＳＷ９６２	女性ＧＵ	外陰部	０．０８２８	０．２３２	０．０６８６	１０	３．３９

【０３２３】

ＨＣＣ増殖に対する効果。ＨＣＣ細胞株を、ＤＭＳＯまたは高濃度の化合物１で７２時間処理した。具体的には、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中の様々な濃度の化合物１を、超音波ディスペンサー（ＥＤＣ　ＡＴＳ－１００）を用いて、空の３８４ウェルプレートに分注した。化合物１を、１０点系列希釈法（３倍希釈）で、プレート内の複製に分注した。別の細胞株に用いるために、化合物１を分注したプレートの複製を作製した。化合物プレートの複製後、全てのプレートを密閉（Ａｇｉｌｅｎｔ　ＴｈｅｒｍｏＬｏｃ）し、－２０℃で最大１ヶ月間保存した。試験の準備ができたときに、プレートをフリーザーから取り出して解凍し、試験用細胞を添加する直前に開封した。

【０３２４】

試験前に培養フラスコ内で細胞を成長及び増殖させて、十分な量の出発物質を得た。その後、細胞を適切な密度になるまで希釈してから、化合物を分注した３８４ウェルプレートに直接添加した。細胞を、５％　CO_2、３７℃で、７２時間増殖させた。化合物を添加した時点（ｔ０）において、生存アッセイ（Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ－Ｇｌｏ）を用いて、生存細胞内に存在するＡＴＰが発する蛍光のレベルを定量することにより、初期細胞数を評価した。７２時間後、Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ－Ｇｌｏ及び蛍光測定装置を用いて、化合

物で処理した細胞の細胞生存能を評価した。処理細胞及びＤＭＳＯ対照細胞におけるカスパーゼ３活性及びカスパーゼ７活性を定量（カスパーゼ３／７－Ｇｌｏ）することにより、化合物１に対するアポトーシス反応を評価した。

【０３２５】

ＧＩ５０値及びＩＣ５０値の測定。４パラメータロジスティックモデル（シグモイド用量反応モデル）を用いて、化合物のＧＩ５０値を測定した。

ｙ　＝　（Ａ＋（（Ｂ－Ａ）／（１＋（（Ｃ／ｘ）＾Ｄ））））

Ａ　＝　ＹＭｉｎ

Ｂ　＝　Ｙｍａｘ

Ｃ　＝　ＥＣ５０

Ｄ　＝　ヒルスロープ

ＧＩ５０は、Ｙ　＝　（ＹＭａｘ＋Ｙｔ０）／２のときの化合物の濃度

ＩＣ５０は、Ｙ　＝　ＤＭＳＯ対照の５０％のときの化合物の濃度

Ｙ　＝　蛍光装置で測定した細胞生存能

ｔ０　＝　化合物を添加した時間

【０３２６】

ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ及びカスパーゼ３／７－Ｇｌｏを用いて、増殖及びアポトーシスを測定した。ＣａｌＸ２値は、化合物１が、ＤＭＳＯ対照と比較して、開裂したカスパーゼ３／７の２倍増加を誘導するときの最低濃度である。増殖及びアポトーシスのデータは、３回の実験の平均である。

【０３２７】

表４：ＨＣＣ細胞株増殖に対する化合物１の効果

【表１１】

細胞株	GI_{50}	IC_{50}	Ｃａｌ＿Ｘ２
ＪＨＨ－１	０．００１６	０．０９４６	０．０４２７
ＪＨＨ－５	０．００４５	０．００７２	０．０１３９
Ｈｅｐ３Ｂ	０．００５３	０．０１４７	０．００２８
ＨｕＨ－７	０．０２１２	０．４８９４	０．０１１８
ＨｕＣＣＴ１	０．０２５３	１．３０３３	０．０２１３
ＨｕＨ－６－Ｃｌｏｎｅ５	０．０２９１	１．２２３６	１．５８１３
ＳＮＵ－３８７	０．０３３２	０．１０４１	０．００４６
ＨｅｐＧ２	０．０３４６	１．２４２０	０．０１２９

細胞株	GI_{50}	IC_{50}	Cal__X2
ＳＮＵ－１８２	０．０７６４	４．９７７５	５．２３８５
ＪＨＨ－７	０．０８３４	０．５４７６	４．７６０１
ＪＨＨ－２	０．１２８９	４．４８５０	０．２８０６
ＨｕＨ－１	０．２３５１	７．２６４３	６．５６４１
ＳＮＵ－３９８	０．２６５２	１．９６５３	０．０３７８
ＪＨＨ－４	０．３６２７	２．３１７８	０．０５８８
ＰＬＣ－ＰＲＦ－５	０．８８８４	４．０８９	３．８３１０
ＦＯＣＵＳ	１．４９９４	４．２９６２	３．８５６２
ＨｅｐＧ２／Ｃ３Ａ	４．６２１１	１０．００００	０．８２７３
ＨＬＥ	４．８４５１	９．６１５７	１０．００００
ＳＮＵ－４２３	６．２３５５	１０．０００００	１０．０００００
ＨＬＦ	６．６８１４	７．３８７８	７．２１５６
ＳＫ－ＨＥＰ－１	７．０３９０	１０．０００００	１０．０００００
ＳＮＵ－４７５	９．９８７９	１０．０００００	１０．０００００
ＪＨＨ－６	１０．０００００	１０．０００００	１０．０００００
ＳＮＵ－４４９	１０．０００００	１０．０００００	１０．０００００

【０３２８】
化合物１は、複数のＨＣＣ株において、増殖を阻害してアポトーシスを誘導する。
【０３２９】
６４種のがん細胞株からなるパネルに対する抗増殖活性。細胞を、ＤＭＳＯまたは高濃度の化合物１で７２時間処理した。上記のＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏを用いて、増殖を測定した。結果を表５に示す。
【０３３０】
表５：６４種のがん細胞株からなるパネルに対する化合物１の抗増殖活性

【表１２】

細胞株	腫瘍タイプ	ＧＩ$_{50}$（μＭ）	ＩＣ$_{50}$（μＭ）
ＳＷ４８	結腸	０．００５７	０．０８８
ＭＡＬＭＥ－３Ｍ	黒色腫	０．００１１	０．００３８
ＨＴ２９／２１９	結腸	０．００１７	０．００４５
ＨＣＴ－１１６	結腸	０．０１７	０．０２２
ＬＯＸ－ＩＭＶＩ	黒色腫	０．０２２	０．０２５
ＨＴ２９	結腸	０．０１６	０．０２５
Ａ３７５	黒色腫	０．０２１	０．０２４
Ｃｏｌｏ２０５	結腸	０．０２５	０．０４０
ＡＧＳ	胃	０．０２３	０．０２８
ＪＨＨ－５	肝臓	０．００４５	０．００７
ＳＷ６２０	結腸	０．０４７	０．０９２
ＭｉａＰａＣａ－２	膵臓	０．０４７	０．８０
ＪＨＨ－５	肝臓	０．００４５	０．００７２
ＳＷ６２０	結腸	０．０４７４	０．０９１８
ＭｉａＰａＣａ－２	膵臓	０．０４７１	０．０７９８
ＪＨＨ－１	肝臓	０．００１６	０．０９４６
ＮＣＩ－Ｈ２１２２	肺	０．０３１８	０．０４２７
Ｈｅｐ３Ｂ	肝臓	０．００５３	０．０１４７
ＮＣＩ－Ｈ１７５５	肺	０．０４０４	０．０５８４
９２－１	黒色腫	０．０１０２	０．０３１６
ＢｘＰＣ－３	膵臓	０．０３６８	０．０７０８

細胞株	腫瘍タイプ	GI_{50}（μM）	IC_{50}（μM）
ＳＷ１４１７	結腸	０．０００５	０．０１６９
ＨＯＰ９２	肺	０．１０７７	０．１１７３
ＮＣＩ－Ｈ２３	肺	０．０３６４	０．１８２１
ＰＣ－９	肺	０．２１６７	０．３７９１
ＨｕＨ－７	肝臓	０．０２１２	０．４８９４
ＭＥＬ－２０２	黒色腫	０．０３８５	０．０９６８
ＳＷ９００	肺	０．００４８	０．０２１７
ＮＣＩ－Ｈ１２９９	肺	０．２３３６	０．４９８２
Ａ５４９	肺	０．０４０２	０．０８２２
ＬＯＶＯ	結腸	０．０６３０	０．１２５６
ＮＣＩ－Ｈ４６０	肺	０．２４４１	０．６４４５
ＳＮＵ－３８７	肝臓	０．０３３２	０．１０４１
ＨｕＣＣＴ１	肝臓	０．０２５３	１．３０３３
ＨＯＰ６２	肺	０．３３９０	３．４８６１
ＨｕＨ－６－Ｃｌｏｎｅ５	肝臓	０．０２９１	１．２２３６
ＪＨＨ－７	肝臓	０．０８３４	０．５４７６
ＮＣＩ－Ｈ８３８	肺	０．５６７０	９．１８０８
ＮＣＩ－Ｈ２２６	肺	１．６２６６	６．１４９９
ＮＣＩ－Ｈ２８	肺	１．２７９７	２．３５７４
ＭＤＡ－ＭＢ－２３１	乳房	０．０３５３	３．３３３３
ＪＨＨ－２	肝臓	０．１２８９	４．４８５０
ＨｅｐＧ２	肝臓	０．０３４６	１．２４２０

細胞株	腫瘍タイプ	ＧＩ$_{50}$（μＭ）	ＩＣ$_{50}$（μＭ）
ＲＰＭＩ－８２２６	多発性骨髄腫	３．２３６５	９．７３９２
Ｋ－５６２	白血病	５．４２２３	６．０２７９
ＳＮＵ－１８２	肝臓	０．０７６４	４．９７７５
ＨｕＨ－１	肝臓	０．２３５１	７．２６４３
ＳＮＵ－３９８	肝臓	０．２６５２	１．９６５３
ＪＨＨ－４	肝臓	０．３６２７	２．３１７８
ＰＬＣ－ＰＲＦ－５	肝臓	０．８８８４	４．００８９
ＦＯＣＵＳ	肝臓	１．４９９４	４．２９６２
ＨｅｐＧ２／Ｃ３Ａ	肝臓	４．６２１１	１０．０００
ＨＬＥ	肝臓	４．８４５１	９．６１５７
ＳＮＵ－４２３	肝臓	６．２３５５	１０．０００
ＨＬＦ	肝臓	６．６８１４	７．３８７８
ＳＫ－ＨＥＰ－１	肝臓	７．０３９０	１０．０００
ＳＮＵ－４７５	肝臓	９．９８７９	１０．０００
ＪＨＨ－６	肝臓	１０．０００	１０．０００
ＳＮＵ－４４９	肝臓	１０．０００	１０．０００
ＮＣＩ－Ｈ４４１	肺	０．１８３８	６．３５０３
ＮＣＩ－Ｈ１７０３	肺	１．３５１３	１．６７９５
ＮＣＩ－Ｈ１９７５	肺	２．０４７６	３．１９４０
ＮＣＩ－Ｈ５２０	肺	５．２４４５	８．３６９９
ＣＦＰＡＣ－１	膵臓	１．９５１２	７．３９６７
ＰＡＮＣ－１	膵臓	５．４３６０	１０．０００

細胞株	腫瘍タイプ	ＧＩ$_{50}$（μＭ）	ＩＣ$_{50}$（μＭ）
ＫＡＴＯＩＩＩ	胃	７．０４５５	８．０２４０

【０３３１】

化合物１は、ＣＲＣ、黒色腫、胃癌、ＨＣＣ、肺癌、膵臓癌、白血病及び多発性骨髄腫から誘導した複数のがん細胞株の増殖を阻害するように示された。

【０３３２】

ＢＲＡＦ変異及びβ－カテニン変異または活性がん細胞株における抗増殖活性及びアポトーシス活性。評価した５種類の細胞株におけるＢＲＡＦ、ＣＴＮＮＢ１、ＫＲＡＳ及びＥＧＦＲの変異状態は公開データ（ＣＯＳＭＩＣ及びＣＣＬＥ）に基づいており、内部で確認した。β－カテニンの状態は、一過性トランスフェクションによるＴＯＰ　Ｆｌａｓｈレポーター系を用いて評価した。Ｆｏｐ　Ｆｌａｓｈレポーターと比較したＴｏｐ　Ｆｌａｓｈレポーターの比率が２超である場合、細胞株をβ－カテニン活性であると定義した。Ｎ／Ａ：該当なし。Ｃｏｌｏ　２０５（ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ）におけるトランスフェクション効率は、このアプローチを用いたそのβ－カテニン活性を評価するには低過ぎた。５種類の細胞株における化合物１の抗増殖活性及びアポトーシス活性を上記のように測定した。

【０３３３】

表６：ＢＲＡＦ変異及びβ－カテニン変異ならびに活性細胞株における化合物１の抗増殖活性及びアポトーシス活性。

【表１３】

細胞株	腫瘍タイプ	キー遺伝子の変異状態	β－カテニンの状態	増殖IC_{50}（μＭ）	アポトーシス誘導Ｃａｌ１Ｘ２（μＭ）
Ｃｏｌｏ２０５	ＣＲＣ	ＢＲＡＦ（Ｖ６００Ｅ）	Ｎ／Ａ	０．０３６＋／－０．０２３	０．０５３＋／－０．０３９
ＬＯＸ－ＩＭＶＩ	黒色腫	ＢＲＡＦ（Ｖ６００Ｅ）	不活性	０．０２５＋／－０．００８	０．０３４＋／－０．０２８
ＳＷ４８	ＣＲＣ	ＣＴＮＮＢ１（Ｓ３３Ｙ）；ＥＧＦＲ（Ｇ１７９Ｓ）	活性	０．００９＋／－０．００７	０．００５＋／－０．００１
ＡＧＳ	胃	ＣＴＮＮＢ１（Ｇ４３Ｅ）；ＫＲＡＳ（Ｇ１２Ｄ）	活性	０．０２８＋／－０．０２１	０．００４＋／－０．００２
Ｈｅｐ３Ｂ	ＨＣＣ	－	活性	０．０１４＋／－０．００６	０．００２＋／－０．００２

【０３３４】

化合物１は、増殖を強力に阻害し、ＢＲＡＦ変異ＣＲＣ、ＢＲＡＦ変異黒色腫、β－カテニン変異／ＥＧＦＲ変異ＣＲＣ（すなわち、β－カテニン活性／ＥＧＦＲ変異ＣＲＣ）、β－カテニン変異／ＫＲＡＳ変異胃癌（すなわち、β－カテニン活性／ＫＲＡＳ変異胃癌）、及びＨＣＣを含む、ＢＲＡＦ変異とβ－カテニン変異の両方または活性がん細胞株におけるアポトーシスを強力に誘導する。

【０３３５】

発がん経路阻害。ＭＡＰＫシグナル伝達に対する効果。がん細胞を、ウェルあたり２５，０００細胞の密度で９６ウェル組織培養プレートに播種し、CO_2インキュベータ内、３７℃で一晩インキュベートした。化合物１を用いて３７℃で２時間処理した後、Ｍｅｓｏｓｃａｌｅ溶解緩衝液で細胞を溶解し、それぞれの溶解液中のｐＲＳＫ　Ｓ３８０レベルをＭｅｓｏｓｃａｌｅ　ＥＬＩＳＡ技術で測定した。

【０３３６】

結論。化合物１は、複数のがん細胞株においてｐＲＳＫ１を強力に阻害した（表７）。

【０３３７】

表７：ＢＲＡＦ変異ＬＯＸ－ＩＭＶＩ及びＣｏｌｏ　２０５がん細胞株における、化合物１ｐＲＳＫ１　Ｓ３８０　ＩＣ５０値

【表１４】

細胞株（ｎ＝３）	ｐＲＳＫ１　Ｓ３８０　IC_{50}（μＭ）
ＬＯＸ－ＩＭＶＩ	０．０３８　＋／－０．００９
Ｃｏｌｏ　２０５	０．０４７　＋／－０．０１
ＳＷ４８	０．０２１　＋／－０．００１
ＡＧＳ	０．０２０　＋／－０．００１

【０３３８】

時間経過試験では、Ｃｏｌｏ－２０５がん細胞を０．５μＭの化合物１で様々な期間処理した。ｐＲＳＫ　Ｓ３８０に対する化合物１の効果を上記のように測定した。その他のＭＡＰＫ経路マーカー（ＤＵＳＰ４及びＤＵＳＰ６）に対する化合物１の効果を、特異的抗体を用いたウェスタンブロット法で測定した。図１の時間経過データは、化合物１が、以下のＥＲＫ標的：ｐＲＳＫ１、ＤＵＳＰ４及びＤＵＳＰ６の持続性阻害（最大７２時間）を生じさせることを示している。ＢＲＡＦ阻害剤（ＢＲＡＦｉ）は、ＢＲＡＦ変異ＣＲＣ株において、持続性のＥＲＫ阻害を生じさせない（Ｃｏｒｃｏｒａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｄｉｓｃｏｖ．２０１２，２：２２７－３５）。ＥＲＫの十分かつ持続的な阻害は、ＢＲＡＦ変異黒色腫（Ｂｏｌｌａｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃ．２０１２；１１，８７３－８８６）及びＣＲＣ患者（Ｃｏｒｃｏｒａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｄｉｓｃｏｖ．２０１２，２：２２７－３５）におけるＢＲＡＦｉ及びＭＥＫ阻害剤（ＭＥＫｉ）の臨床的有効度において重要であるようだ。ＢＲＡＦｉによるＥＲＫ持続性阻害の欠如は、ＢＲＡＦ変異ＣＲＣ患者におけるＢＲＡＦｉの臨床活性の欠如の一因となり得る。化合物１によるＥＲＫの持続性阻害は、ＢＲＡＦ変異ＣＲＣ患者において、ＢＲＡＦｉより優れた利点をもたらし得る。

【０３３９】

ＤＵＳＰ４タンパク質発現及びＤＵＳＰ６タンパク質発現を測定することにより、化合物１のＭＡＰＫシグナル伝達阻害能を評価した。結腸癌細胞株Ｃｏｌｏ　２０５（ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ）培養液を、ＤＭＳＯまたは高濃度の化合物１で、２時間、８時間または２４時間処理した。処理済み細胞からタンパク質を抽出し、ＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ６、サイクリンＤ１、ｃ－Ｍｙｃ、ＹＡＰまたはβ－アクチンに対する抗体を用いたウェスタンブロット法で解析した。Ｃｅｌｌ－Ｔｏ－ＣＴキットを用いてＲＮＡを抽出し、ＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ６、ＳＰＲＹ２、ｃ－Ｍｙｃ及びサイクリンＤ１に特異的なプローブを用いて定量ＰＣＲを実施した。β－アクチンに特異的なプローブを正規化に用いた。

【０３４０】

Ｃｏｌｏ　２０５（ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ）において、ＤＵＳＰ４及びＤＵＳＰ６は、化合物１によって早くも２時間ほどで有意に減少し、その減少は２４時間にわたって持続した（図２Ａ）。化合物１による処理は、Ｃｏｌｏ　２０５における濃度依存的なＳＰＲＹ２転写の減少をもたらしており（図２Ｂ）、強力なＥＲＫ阻害と一致する。サイクリンＤ１及びｃ－Ｍｙｃ（標準的なＷｎｔとＭＡＰＫシグナル伝達の両方の下流）のレベルを評価した。化合物１は、Ｃｏｌｏ　２０５細胞におけるサイクリンＤ１、ｃ－Ｍｙｃ　ＲＮＡ及びタンパク質のレベルを有意に低下させた（図２Ａ～図２Ｃ）。化合物１による処理は、Ｃｏｌｏ　２０５における２４時間時点のＹＡＰタンパク質減少をもたらした（図２Ａ）

。まとめると、本発明の細胞データは、強力な持続的ＭＡＰＫ経路阻害と一致する。
【０３４１】
化合物１のＭＡＰＫシグナル伝達阻害能を更に評価するために、別のＭＡＰＫ標的（ＢＭＦ、ＤＵＳＰ５、ＤＵＳＰ６、ＥＦＮＡ１、ＥＧＲ１、ＥＴＶ５、ＦＯＳ、ＦＯＳＬ１、ＧＪＡ１、ＩＬ－８、ＳＰＲＹ２及びＳＰＲＹ４）のＲＮＡ発現を評価した。結腸癌細胞株Ｃｏｌｏ　２０５（ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ変異を特徴とする）及びＨＴ－２９（ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ変異を特徴とする）の培養液を、ＤＭＳＯ、または０．３または１μＭの化合物１で６時間処理した。ＭａｇＭＡＸ総ＲＮＡ単離キットを用いてＲＮＡを抽出し、ＢＭＦ、ＤＵＳＰ５、ＤＵＳＰ６、ＥＦＮＡ１、ＥＧＲ１、ＥＴＶ５、ＦＯＳ、ＦＯＳＬ１、ＧＪＡ１、ＩＬ－８、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４に特異的なプローブを用いて定量ＰＣＲを実施した。１８Ｓ　ｒＲＮＡに特異的なプローブを正規化に用いた。
【０３４２】
両方の細胞株において、化合物１により、ＤＵＳＰ５、ＤＵＳＰ６、ＥＧＲ１、ＥＴＶ５、ＦＯＳ、ＦＯＳＬ１、ＩＬ－８、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４のｍＲＮＡレベルが低下しており（図２Ｄ～図２Ｉ）、ＥＲＫ阻害と一致する。ＧＪＡ１のｍＲＮＡレベルがＣｏｌｏ２０５細胞において低下しＨＴ２９において上昇するという研究結果は、化合物１がＣｏｌｏ２０５において細胞傷害性でありＨＴ２９において細胞増殖抑制性であるという本発明の研究結果と関連し得る。化合物１による処理は、Ｃｏｌｏ　２０５及びＨＴ－２９における６時間時点のＢＭＦ及びＥＦＮＡ１のｍＲＮＡレベル上昇をもたらした。まとめると、本発明の細胞データは、ＭＡＰＫ経路阻害と一致する。
【０３４３】
β－カテニンシグナル伝達及びＹＡＰシグナル伝達に対する効果。化合物１によるβ－カテニン標的遺伝子及びＹＡＰ標的遺伝子に対する細胞活性を評価した。結腸癌細胞株Ｃｏｌｏ　２０５（ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ）培養液を、ＤＭＳＯまたは高濃度の化合物１で、２時間、８時間または２４時間処理した。Ｃｅｌｌ－Ｔｏ－ＣＴキットを用いてＲＮＡを抽出し、Ａｘｉｎ２、ＣＴＧＦ及びＡＲＥＧに特異的なプローブを用いて定量ＰＣＲを実施した。β－アクチンに特異的なプローブを正規化に用いた。
【０３４４】
化合物１による処理は、Ａｘｉｎ２　ＲＮＡの上昇をもたらした（図３Ａ）。化合物１は、Ｃｏｌｏ　２０５（ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ）における２時間、８時間及び２４時間時点のＨｉｐｐｏ／ＹＡＰ標的遺伝子（ＣＴＧＦ、ＡＲＥＧ）の発現を有意に低下させた（図３Ａ）。まとめると、これらのデータは、化合物１が、Ｃｏｌｏ　２０５がん細胞において、Ｗｎｔシグナル伝達に影響を与えＨｉｐｐｏシグナル伝達を阻害していることを示唆している。
【０３４５】
化合物１による別のＹＡＰ標的遺伝子に対する細胞活性を評価した（図３Ｂ～図３Ｅ）。結腸癌細胞株Ｃｏｌｏ　２０５及びＨＴ－２９の培養液を、ＤＭＳＯ、または０．３または１μＭの化合物１で６時間処理した。ＭａｇＭＡＸ総ＲＮＡ単離キットを用いてＲＮＡを抽出し、ＣＹＲ６１、ＣＩＴＥＤ２、ＣＸＣＬ１、ＥＬＦ３、ＨＡＳ２、ＨＥＳ１及びＭＡＦＦに特異的なプローブを用いて定量ＰＣＲを実施した。１８Ｓ　ｒＲＮＡに特異的なプローブを正規化に用いた。
【０３４６】
両方の細胞株において、化合物１により、ＣＹＲ６１、ＣＸＣＬ１、ＨＡＳ２、ＨＥＳ１及びＭＡＦＦのｍＲＮＡレベルが低下した。ＣＹＲ６１のｍＲＮＡレベルはＣｏｌｏ２０５細胞において低下するがＨＴ２９においては低下しないという研究結果、及び、ＣＩＴＥＤ２のｍＲＮＡレベルはＨＴ２９において上昇するがＣｏｌｏ２０５においては上昇しないという研究結果は、化合物１がＣｏｌｏ２０５において細胞傷害性でありＨＴ２９において細胞増殖抑制性であるという本発明の研究結果と関連し得る。化合物１による処理は、Ｃｏｌｏ　２０５及びＨＴ－２９における６時間時点のＣＩＴＥＤ２及びＥＬＦ３　ｍＲＮＡのｍＲＮＡレベル上昇をもたらした（図３Ｂ）。まとめると、本発明の細胞データ

は、ＹＡＰ経路阻害と一致する。

【０３４７】

β－カテニン変異を有する細胞株の感受性評価。β－カテニン変異を有する細胞株に対する化合物１の効果を評価した。（図１８及び図１９Ａ～図１９Ｂ）。化合物１は、変異β－カテニンを有する細胞株に対する効果を示した。このような細胞株は、変異β－カテニンを特徴とするがんが化合物１による処理により影響を受けやすいということを示している。図２０に示すとおり、化合物１が、ＢＲＡＦ変異細胞株及びＣＴＮＮＢ１変異細胞株におけるβ－カテニン及びＹＡＰを調節することが更に示された。図２１Ａ及び図２１Ｂに示すとおり、化合物１はまた、ＢＲＡＦ変異細胞株及びＣＴＮＮＢ１変異細胞株におけるＭＡＰＫ、β－カテニン及びＹＡＰにより制御される標的遺伝子発現を調節する。

【０３４８】

ウェスタンブロット法。標準的なウェスタンブロット法を用いて、ＭＡＰＫ経路マーカー、ＷＮＴ／β－カテニン経路マーカー及びＨｉｐｐｏ／ＹＡＰ経路マーカーの化合物１による調節を評価した。ＬＯＸ－ＩＭＶＩ細胞、ＳＷ４８細胞及びＣｏｌｏ－２０５細胞を、ウェルあたり２５０，０００細胞の密度で６ウェルプレートに播種し、一晩付着させた。２時間、８時間及び２４時間にわたり、０．０３、０．１、０．３、１及び３μＭの濃度の化合物１を細胞に添加した。細胞を回収し、ＲＩＰＡ緩衝液（５０ｍＭ トリス－ＨＣｌ、ｐＨ７．４、１５０ｍＭ 塩化ナトリウム［ＮａＣｌ］、０．２５％ デオキシコール酸、１％ Ｎｏｎｉｄｅｔ Ｐ－４０、１ｍＭ エチレンジアミン四酢酸［ＥＤＴＡ］、プロテアーゼ阻害剤及びホスファターゼ阻害剤）中に溶解させた。細胞溶解液をドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）試料緩衝液中で加熱し、条件毎４０μｇの細胞溶解物をゲル上に流し込んでから、ＳＤＳポリアクリルアミドゲル電気泳動（ＰＡＧＥ）を用いて分離させた。タンパク質をニトロセルロース膜に転写してから、抗ＤＵＳＰ４抗体、抗ＤＵＳＰ６抗体、抗ｃＭｙｃ抗体、抗サイクリンＤ１抗体、抗ＹＡＰ抗体、抗Ａｘｉｎ２抗体、抗ＨＤＡＣ５（ｐｈｏｓｐｈｏ Ｓ４９８）抗体及び抗β－アクチン抗体を用いてイムノブロットした。Ｌｉｃｏｒ Ｏｄｙｓｓｅｙシステムを用いて膜をスキャンした。

【０３４９】

定量的ポリメラーゼ連鎖反応。リアルタイム（ＲＴ）ｑＰＣＲを用いて、ＭＡＰＫ経路遺伝子、ＷＮＴ／β－カテニン経路遺伝子及びＨｉｐｐｏ／ＹＡＰ経路遺伝子の化合物１による調節を評価した。リシルオキシダーゼＩＭＶＩ細胞、ＳＷ４８細胞及びＣｏｌｏ－２０５細胞を、ウェルあたり２０，０００細胞の密度で９６ウェルプレートに播種し、一晩付着させた。２時間、８時間及び２４時間にわたり、１ｎＭ～１０μＭの半対数濃度の化合物１を細胞に添加した。製品マニュアルに従いＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｃｅｌｌｓ－ｔｏ－ＣＴキットを用いて、細胞を回収した。次に、ＲＴ－ＰＣＲを実施してから、得られたｃＤＮＡを、ＶｉｉＡ７ Ｒｅａｌ－Ｔｉｍｅ ＰＣＲ Ｓｙｓｔｅｍ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いたｑＰＣＲ反応に利用した。ＴａｑＭａｎプローブを用いて、ＤＵＳＰ４遺伝子、ＤＵＳＰ６遺伝子、ＳＰＲＹ２遺伝子、ＭＹＣ遺伝子、ＣＣＮＤ１遺伝子、ＡＸＩＮ２遺伝子、ＣＴＧＦ遺伝子、Ｃｙｒ６１遺伝子、ＡＲＥＧ遺伝子及びＡＣＴＢ遺伝子の変化をモニターした。全ての遺伝子をＡＣＴＢ発現に正規化し、ＤＭＳＯのみの対照の百分率で記録した。

【０３５０】

遺伝子発現解析：ヒト気管支上皮細胞を、ＢＥｐｉＣＭ増殖培地を入れたＴ－１５０フラスコ内で、８０％コンフルエントになるまで培養した。細胞を、ウェルあたり１５０，０００細胞で、ＢＥｐｉＣＭ培地を入れた１２ウェルプラスチック培養皿に播種してから、２４時間培養した。２４時間のインキュベーション終了後、細胞を、対照のジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、０．１、１、１０μＭの化合物１で３０分間処理した。その後、細胞を、１００ｎｇ／ｍｌの組換えＷｎｔ３ａ（リン酸緩衝食塩水［ＰＢＳ］中に配合）、３５０ｐＭのＲＳＰＯ３（ＰＢＳ中に配合）、またはＷｎｔ３とＲＳＰＯ３の組み合わせで２４時間刺激した。製造業者の取扱説明書に従いＱｉａｇｅｎ Ｒｎｅａｓｙ Ｍｉｎｉキットを用いて、リボ核酸（ＲＮＡ）を単離した。逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ

－ＰＣＲ）Ｔａｑ－Ｍａｎアッセイを用いて、Ａｘｉｎ２発現及び遺伝子発現を測定した。ＳｕｐｅｒＳｃｒｉｐｔ（登録商標）ＩＩＩ　Ｏｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＲＴ－ＰＣＲ　Ｓｙｓｔｅｍを用いて、またＶｉｉａ　７　Ｒｅａｌ－Ｔｉｍｅ　ＰＣＲ　Ｓｙｓｔｅｍを実行して、定量ＰＣＲ（ｑＰＣＲ）を実施した。データをグリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼに正規化した。化合物１は、ヒト気管支上皮細胞においてＡｘｉｎ２発現を阻害する。２４時間時点の遺伝子発現を測定した。これらの結果から、化合物１がヒト気管支上皮細胞においてＡｘｉｎ２発現を阻害することが示された。（図２２）。

【０３５１】

長期間コロニーアッセイ。長期間コロニー形成アッセイを用いて、化合物１のがん細胞コロニー形成阻害能を評価した。細胞及び化合物を９６ウェルプレートに添加して、最長８週間にわたりコロニー形成をモニターした。アッセイ期間中にわたり１週間毎に、化合物及び培地を補充した。ＩｎｃｕＣｙｔｅ　ＺＯＯＭ　Ｓｙｓｔｅｍ上の４×画像で、コロニー形成を検出した。化合物１は、ＭＥＫ阻害剤（トラメチニブ）及びＥＲＫ阻害剤（ＧＤＣ０９９４）より高いレベルで、β－カテニン変異細胞のコロニー形成阻害を示した。ＳＷ４８（ｃｏｌｏ）細胞、ＨＣＴ－１１６（ｃｏｌｏ）細胞、ＡＧＳ（胃）細胞及びＨｅｐ３Ｂ（ＨＣＣ）細胞を化合物１で処理すると、ＭＥＫ阻害剤またはＥＲＫ阻害剤を用いた処理に見られたよりも高いレベルの阻害を示した。（図２３Ａ～図２３Ｄ）。化合物１は更に、驚くべきことに、トラメチニブによるＭＥＫ阻害剤処理に耐性を有するＡＧＳ細胞において、コロニー形成の阻害を示した。このような結果は、本明細書に記載のアミノプリン化合物（例えば、化合物１など）が、その他の治療薬に耐性を有するがんを治療するのに有用であり得るということを示唆している。

【０３５２】

免疫調節作用の評価。ＰＤ－Ｌ１発現レベルについて、化合物１の効果を評価した。化合物１の有無で細胞を指定時間培養してから、ウェスタンブロット法でＰＤ－Ｌ１、ＤＵＳＰ４及びα－チューブリンまたはα－アクチンの発現レベルを測定した。ＰＤ－Ｌ１の表面レベルを検出するために、細胞を、ＤＭＳＯまたは指定濃度の化合物１で４８時間処理してから、ＰＤ－Ｌ１に対するＡＰＣ標識抗体（ｃｌｏｎｅ　２９Ｅ．１Ａ３．；ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を用いたフローサイトメトリー解析（ＦＡＣＳ）を利用して、ＰＤ－Ｌ１の細胞表面発現を検出した。ＦｌｏｗＪｏ　１０（Ｔｒｅｅｓｔａｒ，Ａｓｈｌａｎｄ，ＯＲ）を用いて、ＰＤ－Ｌ１陽性細胞の幾何平均を求めた。

【０３５３】

結論。化合物１は、ＨＯＰ６２、ＫＡＲＰＡＳ－２９９及びＬＯＸ－ＩＭＶＩ（ＢＲＡＦＶ６００Ｅ）を含む複数のがん細胞内のＰＤ－Ｌ１発現を直接阻害する（図４Ａ）。ＦＡＣＳ解析は、複数のがん細胞株における表面ＰＤ－Ｌ１レベルもまた化合物１によって阻害されることを示している（図４Ｂ）。

【０３５４】

化合物１によるＰＤ－Ｌ１の下方制御がＴ細胞活性を高めるかどうかを決定するために、化合物処理したＫＡＲＰＡＳ－２９９がん細胞を、低濃度のスーパー抗原（ＳＥＢ）で刺激したＰＢＭＣ由来Ｔ細胞と共培養した。ＫＡＲＰＡＳ－２９９細胞を、指定濃度のＤＭＳＯ（Ｄ）または化合物１で４８時間処理した。健康ドナー由来のＰＢＭＣを、２０ｎｇ／ｍｌのＳＥＢで、またはそれ無しで４８時間処理した。ＰＢＳで洗浄した後、ＰＢＭＣをがん細胞と共に２４時間インキュベートしてから、上清を回収し、Ｍｅｓｏｓｃａｌｅアッセイを用いてＩＬ－２及びＩＦＮγを測定した。

【０３５５】

ＩＬ－２及びＩＦＮγの上清液を、Ｔ細胞活性化の機能的マーカーとして用いた。ＳＥＢの不存在下、化合物１処理済みＫＡＲＰＡＳ－２９９細胞と共培養したＰＢＭＣは、ＩＬ－２またはＩＦＮγをほとんど産生しなかった。低濃度のＳＥＢ（２０ｎｇ／ｍｌ）の存在下、ＰＢＭＣと共培養した化合物１処理済みがん細胞は、ＩＬ－２産生とＩＦＮγ産生の両方において高レベルを示した（図５Ａ～図５Ｂ）。化合物１処理済みがん細胞における高レベルのＩＬ－２及びＩＦＮγは、抗ＰＤ－Ｌ１（Ｕｌｔｒａ－ＬＥＡＦＴＭ　ｆｒ

ｏｍ　Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）処理で観察されたレベルと類似していた。
【０３５６】
ＩＬ－８のレベルに対する化合物１処理の効果を、ＰＢＭＣ培地で測定した。ＰＢＭＣを全血から単離して、ＲＰＭＩ培地（１０％　ＦＢＳ添加）で培養した。ＰＢＭＣを、ミリリットルあたり１×１０^{6}で、１０ｃｍ^{2}の皿に播種した。ＰＢＭＣを、０．１％　ＤＭＳＯまたは０．５μＭ　化合物１で処理した。指定の時点に処理を記録した。ＩＬ－８解析に培地（１ｍＬ）を使用した。製造業者の取扱説明書に従いＭｅｓｏｓｃａｌｅ　Ｖ－Ｐｌｅｘ　Ｈｕｍａｎ　ＩＬ－８キットを用いて、ＩＬ－８解析を実施した。化合物１は、別々の時点において、ＩＬ－８レベルを阻害するように示された（図５Ｃ）。
【０３５７】
ＴＥＡＤレポーターアッセイ。ルシフェラーゼ発現（８ｘＧＴＩＩＣ－ルシフェラーゼ）を駆動するＹＡＰ／ＴＡＺ応答性合成プロモーターを安定的に発現するＷＩ３８　ＶＡ１３細胞を用いて、ＴＥＡＤレポーター活性を解析した。ウェルあたり１０，０００個の細胞を白壁９６ウェルプレートに播種し、一晩静置した。１６～２０時間後、細胞を化合物で処理し、製造業者の取扱説明書に従いＢｒｉｇｈｔ　Ｇｌｏルシフェラーゼアッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を用いて、２４時間後または７２時間後のＴＥＡＤレポーター活性を測定した。このアッセイを化合物１に対して３回実施し、トラメチニブに対して２回実施した。図２５を参照されたい。
【０３５８】
生存アッセイ。並行して、８ｘＧＴＩＩＣ－ルシフェラーゼを発現する１０，０００個のＷＩ３８　ＶＡ１３細胞を、黒壁９６ウェルプレートのそれぞれのウェルに播種した。１６～２０時間後、細胞を化合物で２４時間または７２時間処理した。この時点で、血清及び化合物を含有する培地を除去し、１００μｌの無血清培地及び１００μｌのＣｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｆｌｕｏｒ（Ｐｒｏｍｅｇａ）に交換した。プレートを３７℃で２時間インキュベートしてから、蛍光出力を読んだ。このアッセイは、生細胞のプロテアーゼ活性を測定することに基づいている。ＴＥＡＤレポーターに対する化合物のあらゆる影響が生存能に対する化合物の影響によるものではないことを確認するために、生存アッセイを実施した。このアッセイを化合物１に対して３回実施し、トラメチニブに対して２回実施した。
【０３５９】
結論。これらのデータは、化合物１による処理がＴ細胞活性を増強することを示唆する別の治療仮説をもたらす。インビトロデータは、化合物１が、ＭＡＰＫ経路などの鍵となる発がん経路を阻害して、腫瘍微環境における免疫チェックポイント分子ＰＤ－Ｌ１の発現を下方制御することによって、がん細胞に対するＴ細胞性免疫を高め得ることを示唆している。それゆえ、高レベルのＰＤ－Ｌ１を発現するがんのタイプ（例えば、黒色腫、肺、ＲＣＣまたはＨＣＣ）は、化合物１の影響を受けやすくなり得る。
【０３６０】
動物モデル
異種移植モデル。異種移植モデル試験を行うために、ヒトがん細胞株をＳＣＩＤ（重症複合免疫不全症）マウスに注入した。がん細胞株を、インビトロ培養で増殖させた。正確に測定した数の細胞をマウスに注入することにより、腫瘍を有する動物を作製した。動物への接種後、腫瘍を特定のサイズまで成長させてから、無作為化を行った。所定のサイズ範囲の異種移植腫瘍を有するマウスを共にプールし、様々な治療群に無作為化した。標準的な効果試験デザインは、腫瘍を有するマウスに、１種または複数種の化合物を様々な投与濃度で投与することを含んでいた。加えて、基準化学療法剤（陽性対照）及び陰性対照を同様に投与して維持した。試験期間中にわたり、腫瘍及び体重の測定を行った。
【０３６１】
吸入イソフルランでマウスに麻酔をかけてから、２６ゲージ針を取り付けた滅菌１ｍＬ注射器を用い、０．１ｍＬのＰＢＳ中単一細胞懸濁液で、ＬＯＸ　ＩＭＶＩ腫瘍細胞を右後肢表面に皮下接種した。動物への接種後、約７５～１２５ｍｍ^{3}まで、場合によっては２５０～４００ｍｍ^{3}まで腫瘍を成長させてから、マウスを無作為化した。それぞれの動物の

腫瘍を測定して、適切な範囲の腫瘍を有する動物を試験に組み込んだ。その後、試験プールの動物を様々なケージへと無作為に分配し、それらケージを、溶媒群、陽性対照群または試験薬群に無作為に割り当てた。全てのマウスの右耳に金属製の耳タグを付けた。標準的な群を、８～１０匹の動物で構成した。標準的な異種移植試験では、腫瘍を有するＳＣＩＤマウスを無作為化してから、例えば、１００ｍｇ／ｋｇ～０．１ｍｇ／ｋｇの範囲の化合物を、ｑｄ、ｑ２ｄ、ｑ３ｄ、ｑ５ｄ、ｑ７ｄ及びｂｉｄを含むがこれらに限定されない別々の投与スケジュールで投与した。１～４週間にわたりマウスに投与を行った。キャリパーを用いて週に２回腫瘍を測定し、$W^2 \times L / 2$の式を用いて腫瘍容積を算出した。

【０３６２】

これら試験の目的は、細胞株由来の異種移植モデル、ＬＯＸ－ＩＭＶＩ（黒色腫）異種移植モデル、Ｃｏｌｏ２０５（結腸直腸）異種移植モデル、及びＰＤＸ１９９４０６０１４６（患者由来異種移植［ＰＤＸ１４６］）結腸直腸異種移植モデルにおける化合物１の効果を試験することであった。Ｖ６００Ｅ　ＢＲＡＦ変異を宿していたため、これらのモデルを選択した。ＰＤＸ１４６異種移植モデルにおける経路バイオマーカーの化合物１介在性阻害を試験するために、別のＰＫ／ＰＤを解析実施した。

【０３６３】

ＬＯＸ－ＩＭＶＩ皮下黒色腫異種移植モデル。この試験の目的は、ＬＯＸ－ＩＭＶＩ黒色腫異種移植モデルにおける化合物１の効果を確認することであった。２つの投与濃度の化合物１（１５及び３０ｍｇ／ｋｇ）について試験するＬＯＸ－ＩＭＶＩ異種移植モデルの１つの試験（図６）では、溶媒対照と比較して有意な腫瘍容積減少を示した（両方の投与濃度において、$p < 0.001$）。両方の投与濃度において、９匹の動物中９匹に腫瘍退縮が認められ、それぞれの群における９匹の動物中１匹は、試験終了時において無腫瘍状態であった。

【０３６４】

独立した実験では、化合物１を、０．２、１、５、１０及び１５ｍｇ／ｋｇで、８日間にわたりＱＤ経口投与した。ＬＯＸ－ＩＭＶＩ異種移植モデルにおける化合物１治療では、用量依存的な抗腫瘍活性が認められた（図７）。１０及び１５ｍｇ／ｋｇの投与濃度において、腫瘍退縮が認められた。

【０３６５】

Ｃｏｌｏ　２０５皮下結腸直腸異種移植モデル。これら試験の目的は、Ｃｏｌｏ　２０５結腸直腸癌異種移植モデルにおける化合物１の効果を試験すること、及び、１日２回の投与（ＢＩＤ）が抗腫瘍活性に影響を与えるかどうかを決定することであった。第１の実験では、化合物１を、０．２、１、５、１０及び１５ｍｇ／ｋｇで、１５日間にわたりＱＤ経口投与した。Ｃｏｌｏ　２０５異種移植モデルにおける化合物１治療では、用量依存的な抗腫瘍活性が認められた（図８）。ＢＩＤ投与が化合物１の抗腫瘍活性を上昇させるかどうかを決定するために、計画試験を実施した。Ｃｏｌｏ　２０５異種移植モデルにおける化合物１治療では、用量依存的な抗腫瘍活性が認められた（図９）。

【０３６６】

ＰＤＸ１９９４０６０１４６皮下結腸直腸患者由来異種移植モデル。これら試験の目的は、ＰＤＸ１９９４０６０１４６（ＰＤＸ１４６）結腸直腸癌異種移植モデルにおける化合物１の効果を試験すること、及び、ＢＩＤ投与が抗腫瘍活性に影響を与えるかどうかを決定することであった。腫瘍増殖に対する長期間治療の効果を明らかにするために、無増悪期間（ＴＴＰ）試験を実施した。

【０３６７】

第１の実験では、化合物１を、２２日間にわたり、１、５及び１５ｍｇ／ｋｇでＱＤ経口投与、または、５及び１５ｍｇ／ｋｇでＢＩＤ経口投与した。ＰＤＸ１４６異種移植モデルにおける化合物１治療では、用量依存的な抗腫瘍活性が認められた（図１０Ａ～図１０Ｂ）。１５ｍｇ／ｋｇのＢＩＤ投与では、１５ｍｇ／ｋｇのＱＤ投与と比較して、化合物１の抗腫瘍活性に上昇がみられた。

【０３６８】

ＴＴＰ試験では、化合物１を、１、５及び１５ｍｇ／ｋｇで、４９～７７日間にわたりＢＩＤ経口投与した。群の平均値が所定のエンドポイント（約１２００ｍｍ^3）に達するまたは試験が終了するまでの試験期間中にわたり、化合物１治療群に対して投与を行った。腫瘍増殖遅延（ＴＧＤ）を、溶媒対照群の終了（４３日目）と化合物１治療群との間の時間として算出した。ＴＧＤは、１、５及び１５ｍｇ／ｋｇの治療群において、それぞれ８日間、１２日間、及び＞３７日間であった（図１１）。

【０３６９】

３つの異なる経路（ＭＡＰＫ、Ｗｎｔ及びＨｉｐｐｏ）に活性を示すバイオマーカーは、ＰＤＸ１４６異種移植モデルにおいて阻害された。これらの経路バイオマーカーにおける持続性阻害は、２４時間にわたり認められた。

【０３７０】

β－カテニン変異ＳＷ４８結腸直腸異種移植モデルにおける化合物１の抗腫瘍活性。雌ＳＣＩＤマウスの右脇腹に、２×１０^{6}個のＳＷ４８腫瘍細胞を接種した。治療開始時に、マウスを治療群（ｎ＝１０匹／群）に無作為化した。腫瘍が約１１０及び１０５ｍｍ^{3}となった１０日目に、試験薬による治療を開始した（図１５Ａ～図１５Ｂを参照のこと）。黒色の点線は、投与開始時の腫瘍容積である。左側のグラフは用量反応試験である。右側のグラフは、動物が試験期間中にわたり薬剤を投与され続けた無増悪期間試験である。点線は、溶媒対照群終了時の２８日目における腫瘍容積である。

【０３７１】

同所性Ｈｅｐ３Ｂ２．１－７肝細胞癌異種移植における抗腫瘍活性。雌ＳＣＩＤマウスに、動物あたり２×１０^{6}個のＨｅｐ３Ｂ２．１－７腫瘍細胞を同所接種した。接種の７日後に、体重及び開始した治療に基づいて、動物を治療群に無作為化した（試験０日目）。サテライト群の割合評価を行うことにより、動物の１００％に肝臓内腫瘍の存在が確認された。化合物１による治療を開始した（化合物１を、２１日間にわたりＱＤ経口投与した）。このモデルで予測された有意な平均体重減少は、溶媒対照群に認められた。１５ｍｇ／ｋｇの化合物１で治療した動物は最小限の体重減少を示し、３０ｍｇ／ｋｇの化合物１治療群に有意な平均体重増加が認められた。試験終了日に、腫瘍を取り出して重量を測定した。個々の腫瘍重量、及びそれぞれの群の平均腫瘍重量±ＳＥＭをプロットした（図１６）。溶媒対照と比較したパーセント阻害を算出した。Ｐ値は、ダネットの事後解析を用いたｏｎｅ－ｗａｙ　ＡＮＯＶＡから導いた。＊＊＊　＝　ｐ＜０．００１。

【０３７２】

Ｃ－Ｍｅｔ増幅肝細胞癌患者由来異種移植モデルＬＩ０６１２における化合物１の抗腫瘍活性。雌ＳＣＩＤマウスの右脇腹に、肝細胞癌ＰＤＸモデルＬＩ０６１２腫瘍断片（直径２～４ｍｍ）を接種した。治療開始時に、マウスを治療群（ｎ＝１０匹／群）に無作為化した。腫瘍サイズが約１５０ｍｍ^{3}となった１８日目に、試験薬による治療を開始した。溶媒対照群及び化合物１治療群の腫瘍増殖は、投与期間中にわたり進行した。化合物１投与における増殖動態に変化が認められ、３０ｍｇ／ｋｇの治療に有意な腫瘍増殖抑制（ＴＧＩ）（溶媒対照と比較して、ｐ＝０．０３８）がもたらされることになった。図１７を参照されたい。

【０３７３】

ＢＲＡＦ変異患者由来異種移植モデルにおける薬物動態／薬理データ。化合物１が阻害する周知のキナーゼ（ＥＲＫ　１／２、ＮＬＫ及びＳＩＫ）に基づいて、異種移植マウス由来のＰＤＸ１４６腫瘍におけるＭＡＰＫ経路バイオマーカー、β－カテニン経路バイオマーカー及びＨｉｐｐｏ経路バイオマーカーに対する化合物治療の影響を評価した。腫瘍を有するマウス（腫瘍は約４００ｍｍ^3）を、１または５ｍｇ／ｋｇの化合物１の単回用量で治療した。投与の１時間後、２時間後、４時間後、８時間後及び２４時間後に、腫瘍組織を採取した。

【０３７４】

腫瘍のＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ６及びＳｐｒｏｕｔｙ（ＳＰＲＹ２）のｍＲＮＡレベル、及び、ｐＲＳＫ及びｐＥＲＫのタンパク質レベルを検査することにより、ＭＡＰＫ経路の調

節を評価した。ＤＵＳＰ６のｍＲＮＡレベルは、化合物治療において有意に低下し（投与の２時間後に低下し始めた）、両方の投与濃度において２４時間にわたり抑制を維持した（図１２Ａ）。ＤＵＳＰ４及びＳＰＲＹ２のｍＲＮＡレベルにおいて、同様のパターンが認められた（図１３Ａ～図１３Ｂ）。リン酸化ＲＳＫ（ｐＲＳＫ）及びリン酸化ＥＲＫ（ｐＥＲＫ）のタンパク質レベルを、化合物１治療により用量依存的及び時間依存的に調節した（図１４Ａ～図１４Ｄ）。ｃＭｙｃ（図１２Ｂ）及びサイクリンＤ１（図１３Ｃ）（ＭＡＰＫシグナル伝達経路とＷｎｔシグナル伝達経路の両方の下流）のレベルを、化合物１治療で阻害した。化合物１治療は、Ｗｎｔ標的遺伝子、Ａｘｉｎ２を上方制御した。両方の投与濃度における化合物１治療は、投与の２４時間後におけるＡｘｉｎ２ ｍＲＮＡレベルの有意な上昇を示した。ＡＲＥＧ（Ｈｉｐｐｏ経路における下流標的遺伝子）ｍＲＮＡレベルにおける持続性阻害は、２４時間にわたり認められた。加えて、化合物１は、ＹＡＰタンパク質レベルを時間依存的に阻害した（統計上有意ではない（図１３Ｄを参照のこと））。このことは、ＳＩＫ阻害及びＨｉｐｐｏ経路制御、またはＭＡＰＫ阻害によって生じる間接的な影響によるものであり得る。

【０３７５】

これらのデータは、化合物１が単回用量投与後に、このＢＲＡＦ変異結腸直腸ＰＤＸモデルにおける３つの異なる経路（ＭＡＰＫ、Ｗｎｔ及びＨｉｐｐｏ）に影響を与えることを示唆している。

【０３７６】

結論：３つの全ＢＲＡＦ変異異種移植モデルに、有意な用量依存的抗腫瘍活性が認められた（図１５Ａ～図１５Ｂ、図１６及び図１７を参照のこと）。モデル全体にわたる化合物１治療に腫瘍退縮が認められ、ＰＤＸ１４６モデルの長期間治療では有意な増殖遅延が認められた。

【０３７７】

患者エンリッチメント及び腫瘍適応症。化合物１のインビトロデータ及びインビボデータに基づいた患者エンリッチメント仮説及び腫瘍適応症について、表８及び表９に概要を示す。

【０３７８】

表８：患者エンリッチメントバイオマーカー及び腫瘍適応症

【表１５】

患者エンリッチメントバイオマーカー	腫瘍適応症
ＢＲＡＦ変異	ＣＲＣ、甲状腺、黒色腫、肺
ＮＲＡＳ変異	黒色腫
ＫＲＡＳ変異	肺、ＣＲＣ、膵臓
ＣＴＮＮＢ１（β－カテニン変異及び／または活性）	ＣＲＣ、胃、ＨＣＣ、肉腫

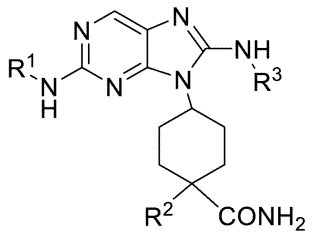
【０３７９】

表９．

【表１６】

分子変化	経路	臨床適応症
ＣＴＮＮＢ１変異、ＹＡＰ増幅	Ｗｎｔ／β－カテニン／／Ｈｉｐｐｏ	ＨＣＣ
ＢＲＡＦ変異、ＣＴＮＮＢ１	ＭＡＰＫ／／Ｗｎｔ／β－カテニン	ＣＲＣ
ＣＴＮＮＢ１変異	Ｗｎｔ／β－カテニン	胃
ＢＲＡＦ変異、ＮＲＡＳ変異	ＭＡＰＫ	黒色腫

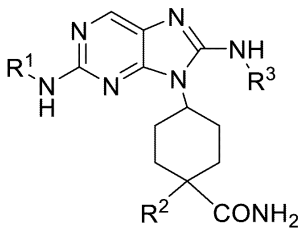
【０３８０】
多数の参照文献を引用してきたが、それら開示全体は参照として本明細書に組み込まれる。
【０３８１】
開示実施形態を参照しながら本発明について説明してきたが、当業者は、上で詳細に記載した特定の実施例及び試験が本発明の例示に過ぎないということを容易に理解するであろう。本発明の趣旨から逸脱することなく様々な変更を行なうことができるということを理解すべきである。それゆえ、本発明は以下の特許請求の範囲によってのみ制限される。
本件出願は、以下の構成の発明を提供する。
（構成１）
固形癌または血液癌を治療または予防するための方法であって、前記方法は、前記固形癌または血液癌を有する対象に、有効量の式（Ｉ）、
（化１）



（Ｉ）

のアミノプリン化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、光学異性体、もしくはその同位体分子を投与することを含み、
式中、
Ｒ１は、置換または非置換Ｃ１－８アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、または、置換または非置換の非芳香族ヘテロシクリルであり、
Ｒ２は、Ｈ、または、置換または非置換Ｃ１－３アルキルであり、
Ｒ３はフェニルであり、１個または複数個のハロゲンで置換され、任意選択的に、置換または非置換Ｃ１－３アルキル、ＣＮ及び－ＯＲ’から独立して選択される１個または複数個の置換基で更に置換され、式中、それぞれのＲ’は独立して、置換または非置換Ｃ１－３アルキルである、前記方法。
（構成２）
前記式（Ｉ）の化合物は表１から選択される、構成１に記載の方法。
（構成３）

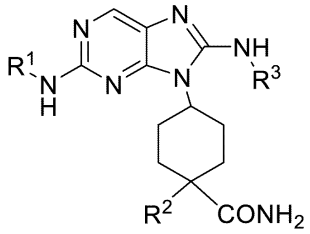
前記固形癌は、黒色腫、結腸直腸癌、胃癌、頭頸部癌、甲状腺癌、膀胱癌、ＣＮＳ癌、肺癌、膵臓癌または軟組織癌である、構成１に記載の方法。
（構成４）
前記がんは、膀胱癌、乳癌、ＣＮＳ癌、結腸癌、胃腸癌、内分泌腺癌、女性泌尿生殖器癌、頭頸部癌、造血系癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌または軟組織癌である、構成１に記載の方法。
（構成５）
前記がんは、神経膠腫、神経芽細胞腫、胃癌、甲状腺癌、副腎癌、子宮癌、子宮頸部癌、卵巣明細胞癌または外陰部癌、白血病、骨髄腫、ＮＳＣＬＣ、ＳＣＬＣ、肉腫または骨肉腫である、構成１に記載の方法。
（構成６）
前記がんは肝細胞癌（ＨＣＣ）である、構成１に記載の方法。
（構成７）
前記がんは、結腸直腸癌（ＣＲＣ）、黒色腫、胃癌、肝細胞癌（ＨＣＣ）、肺癌、膵臓癌、白血病または多発性骨髄腫である、構成１に記載の方法。
（構成８）
前記がんは、ＰＤ－Ｌ１を発現するがんである、構成１から構成７のいずれか１項に記載の方法。
（構成９）
前記ＰＤ－Ｌ１発現がんは、黒色腫、肺癌、腎細胞癌（ＲＣＣ）またはＨＣＣである、構成８に記載の方法。
（構成１０）
ＢＲＡＦ変異を特徴とするがんを治療または予防するための方法であって、前記方法は、ＢＲＡＦ変異を特徴とするがんを有する対象に、有効量の式（Ｉ）、
（化２）



（Ｉ）

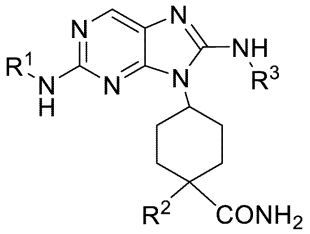
のアミノプリン化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、光学異性体、もしくはその同位体分子を投与することを含み、
式中、
Ｒ１は、置換または非置換Ｃ１－８アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、または、置換または非置換の非芳香族ヘテロシクリルであり、
Ｒ２は、Ｈ、または、置換または非置換Ｃ１－３アルキルであり、
Ｒ３はフェニルであり、１個または複数個のハロゲンで置換され、任意選択的に、置換または非置換Ｃ１－３アルキル、ＣＮ及び－ＯＲ’から独立して選択される１個または複数個の置換基で更に置換され、式中、それぞれのＲ’は独立して、置換または非置換Ｃ１－３アルキルである、前記方法。
（構成１１）
ＢＲＡＦ変異を特徴とする前記がんは、ＣＲＣ、甲状腺癌、黒色腫または肺癌である、構成１０に記載の方法。
（構成１２）

前記ＢＲＡＦ変異はＢＲＡＦ　Ｖ６６０Ｅである、構成１０に記載の方法。
（構成１３）
ＮＲＡＳ変異を特徴とするがんを治療または予防するための方法であって、前記方法は、ＮＲＡＳ変異を特徴とするがんを有する対象に、有効量の式（Ｉ）、
（化３）



（Ｉ）

のアミノプリン化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、光学異性体、もしくはその同位体分子を投与することを含み、
式中、
Ｒ^{1}は、置換または非置換Ｃ$_{1-8}$アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、または、置換または非置換の非芳香族ヘテロシクリルであり、
Ｒ^{2}は、Ｈ、または、置換または非置換Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、
Ｒ^{3}はフェニルであり、１個または複数個のハロゲンで置換され、任意選択的に、置換または非置換Ｃ$_{1-3}$アルキル、ＣＮ及び－ＯＲ’から独立して選択される１個または複数個の置換基で更に置換され、式中、それぞれのＲ’は独立して、置換または非置換Ｃ$_{1-3}$アルキルである、前記方法。
（構成１４）
ＮＲＡＳ変異を特徴とする前記がんは黒色腫である、構成１３に記載の方法。
（構成１５）
ＫＲＡＳ変異を特徴とするがんを治療または予防するための方法であって、前記方法は、ＫＲＡＳ変異を特徴とするがんを有する対象に、有効量の式（Ｉ）、
（化４）



（Ｉ）

のアミノプリン化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、光学異性体、もしくはその同位体分子を投与することを含み、
式中、
Ｒ^{1}は、置換または非置換Ｃ$_{1-8}$アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、または、置換または非置換の非芳香族ヘテロシクリルであり、
Ｒ^{2}は、Ｈ、または、置換または非置換Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、
Ｒ^{3}はフェニルであり、１個または複数個のハロゲンで置換され、任意選択的に、置換

または非置換Ｃ１－３アルキル、ＣＮ及び－ＯＲ’から独立して選択される１個または複数個の置換基で更に置換され、式中、それぞれのＲ’は独立して、置換または非置換Ｃ１－３アルキルである、前記方法。

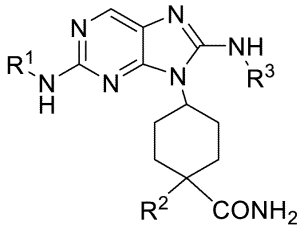
（構成１６）

ＫＲＡＳ変異を特徴とする前記がんは、ＣＲＣ、膵臓癌または肺癌である、構成１５に記載の方法。

（構成１７）

β－カテニン変異を特徴とするがんを治療または予防するための方法であって、前記方法は、β－カテニン変異を特徴とするがんを有する対象に、有効量の式（Ｉ）、

（化５）



（Ｉ）

のアミノプリン化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、光学異性体、もしくはその同位体分子を投与することを含み、

式中、

Ｒ１は、置換または非置換Ｃ１－８アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、または、置換または非置換の非芳香族ヘテロシクリルであり、

Ｒ２は、Ｈ、または、置換または非置換Ｃ１－３アルキルであり、

Ｒ３はフェニルであり、１個または複数個のハロゲンで置換され、任意選択的に、置換または非置換Ｃ１－３アルキル、ＣＮ及び－ＯＲ’から独立して選択される１個または複数個の置換基で更に置換され、式中、それぞれのＲ’は独立して、置換または非置換Ｃ１－３アルキルである、前記方法。

（構成１８）

前記β－カテニン変異は、β－カテニンＳ３３Ｙ、Ｇ３４Ｅ、Ｓ４５ｄｅｌまたは３３Ｃのうちの１種または複数種である、構成１７に記載の方法。

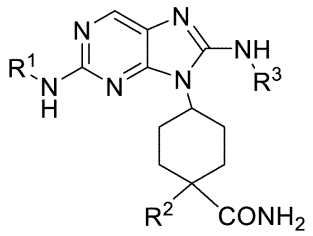
（構成１９）

β－カテニン変異を特徴とする前記がんは、ＣＲＣ、胃癌、ＨＣＣまたは肉腫である、構成１７に記載の方法。

（構成２０）

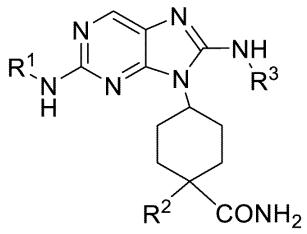
活性化β－カテニン経路を特徴とするがんを治療または予防するための方法であって、前記方法は、活性化β－カテニン経路を特徴とするがんを有する対象に、有効量の式（Ｉ）、

（化６）



（Ｉ）

のアミノプリン化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、光学異性体、もしくはその同位体分子を投与することを含み、
式中、
Ｒ１は、置換または非置換Ｃ１－８アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、または、置換または非置換の非芳香族ヘテロシクリルであり、
Ｒ２は、Ｈ、または、置換または非置換Ｃ１－３アルキルであり、
Ｒ３はフェニルであり、１個または複数個のハロゲンで置換され、任意選択的に、置換または非置換Ｃ１－３アルキル、ＣＮ及び－ＯＲ’から独立して選択される１個または複数個の置換基で更に置換され、式中、それぞれのＲ’は独立して、置換または非置換Ｃ１－３アルキルである、前記方法。
（構成２１）
前記β－カテニン経路を特徴とする前記がんは、ＣＲＣ、胃癌、肝細胞癌または肉腫である、構成１９に記載の方法。
（構成２２）
前記がんは、肝細胞癌、胃癌、黒色腫である、構成１７から構成２１のいずれか１項に記載の方法。
（構成２３）
前記ＨＣＣは、β－カテニン変異及び／またはＹＡＰ発現増加を特徴とする、構成２２に記載の方法。
（構成２４）
ＥＧＦＲ変異またはＥＧＦＲ活性増加を更に含む、構成１７から構成２３のいずれか１項に記載の方法。
（構成２５）
前記ＥＧＦＲ変異は、ＥＧＦＲ　Ｅ２８２Ｋ、Ｇ７１９Ｓ、Ｐ７５３ＳまたはＶ１０１１Ｍのうちの１種または複数種である、構成２４に記載の方法。
（構成２６）
ＢＲＡＦ変異を更に含む、構成１７から構成２５のいずれか１項に記載の方法。
（構成２７）
前記ＢＲＡＦ変異は、ＢＲＡＦ　Ｖ６６０Ｅ変異、ＢＲＡＦ　Ｔ１１９Ｓ変異またはＢＲＡＦ　Ｇ５９６Ｒ変異を含む、構成２６に記載の方法。
（構成２８）
前記ＢＲＡＦ変異はＢＲＡＦ　Ｖ６６０Ｅを含む、構成２７に記載の方法。
（構成２９）
前記黒色腫は、ＢＲＡＦ変異及び／またはＮＲＡＳ変異を特徴とする、構成１７から構成２８のいずれか１項に記載の方法。
（構成３０）
がんを有する対象内におけるバイオマーカーのレベルを調節するための方法であって、前記方法は、前記対象に、有効量の式（Ｉ）、
（化７）

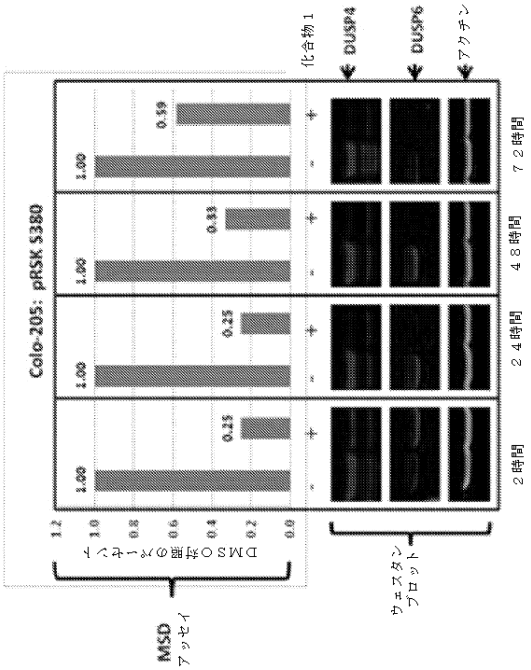


（Ｉ）

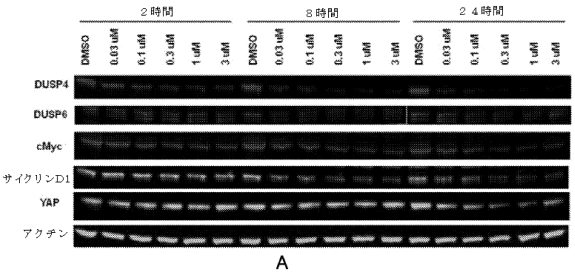
のアミノプリン化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、光学異性体、及びその同位体分子を投与することを含み、
式中、
Ｒ１は、置換または非置換Ｃ１－８アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、または、置換または非置換の非芳香族ヘテロシクリルであり、
Ｒ２は、Ｈ、または、置換または非置換Ｃ１－３アルキルであり、
Ｒ３はフェニルであり、１個または複数個のハロゲンで置換され、任意選択的に、置換または非置換Ｃ１－３アルキル、ＣＮ及び－ＯＲ’から独立して選択される１個または複数個の置換基で更に置換され、式中、それぞれのＲ’は独立して、置換または非置換Ｃ１－３アルキルである、前記方法。
（構成３１）
前記バイオマーカーの前記調節は、循環血液、皮膚生検材料、腫瘍生検材料、循環腫瘍細胞、毛髪または尿から選択される前記対象の生体試料を用いて評価される、構成３０に記載の方法。
（構成３２）
前記バイオマーカーは、ＥＲＫ、ＲＳＫ１、ＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ５、ＤＵＳＰ６、ＢＭＦ、ＥＦＮＡ１、ＥＧＲ１、ＥＴＶ５、ＦＯＳ、ＦＯＳＬ１、ＧＪＡ１、ＩＬ－８、ｃＭｙｃ、サイクリンＤ１、ＹＡＰ、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、Ａｘｉｎ２、ＣＴＧＦ、ＡＲＥＧ、ＣＹＲ６１、ＣＸＣＬ１、ＨＡＳ２、ＨＥＳ１、ＭＡＦＦ、ＣＩＴＥＤ２、ＥＬＦ３またはＰＤ－Ｌ１である、構成３０に記載の方法。
（構成３３）
前記調節は、ＥＲＫ及びＲＳＫ１のうちの１種または複数種のリン酸化レベルにおける測定値低下により測定される、構成３０に記載の方法。
（構成３４）
前記調節は、ＤＵＳＰ４、ＤＵＳＰ５、ＤＵＳＰ６、ＥＧＲ１、ＥＴＶ５、ＦＯＳ、ＦＯＳＬ１、ＩＬ－８、ｃＭｙｃ、サイクリンＤ１、ＹＡＰ、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、Ａｘｉｎ２、ＣＴＧＦ、ＡＲＥＧ、ＣＹＲ６１、ＣＸＣＬ１、ＨＡＳ２、ＨＥＳ１及びＭＡＦＦのうちの１種または複数種におけるｍＲＮＡまたはタンパク質発現レベルの測定値低下により測定される、構成２７に記載の方法。
（構成３５）
前記調節は、ＢＭＦ、ＥＦＮＡ１、ＣＩＴＥＤ２及びＥＬＦ３のうちの１種または複数種におけるｍＲＮＡまたはタンパク質発現レベルの測定値上昇により測定される、構成３０に記載の方法。
（構成３６）
前記アミノプリン化合物は、少なくとも１種の薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物として投与される、構成１から構成３５のいずれか１項に記載の方法。

【図面】

【図１】

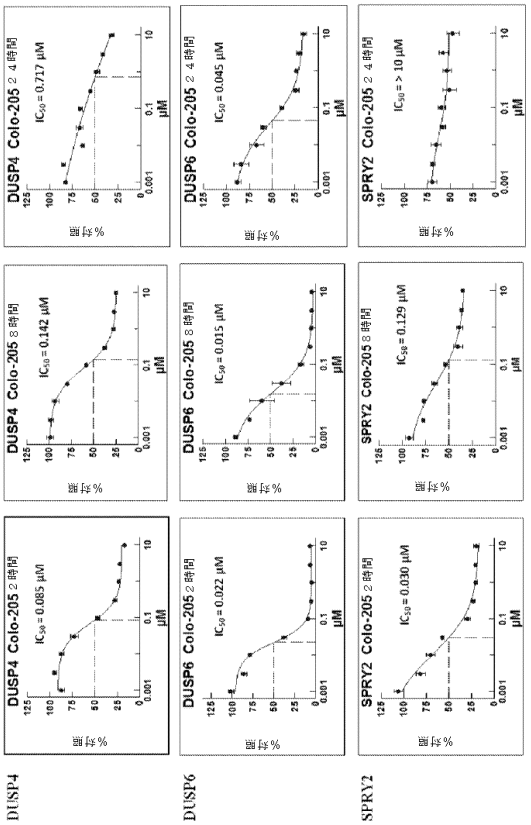


【図２Ａ】



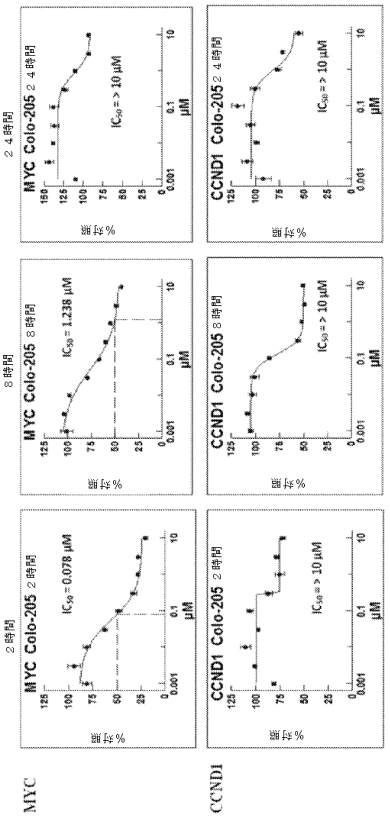
A

【図２Ｂ】



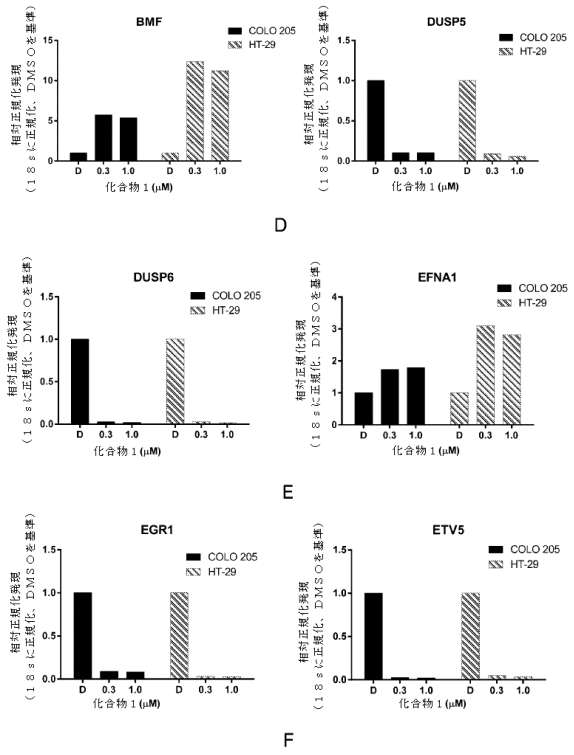
B

【図２Ｃ】

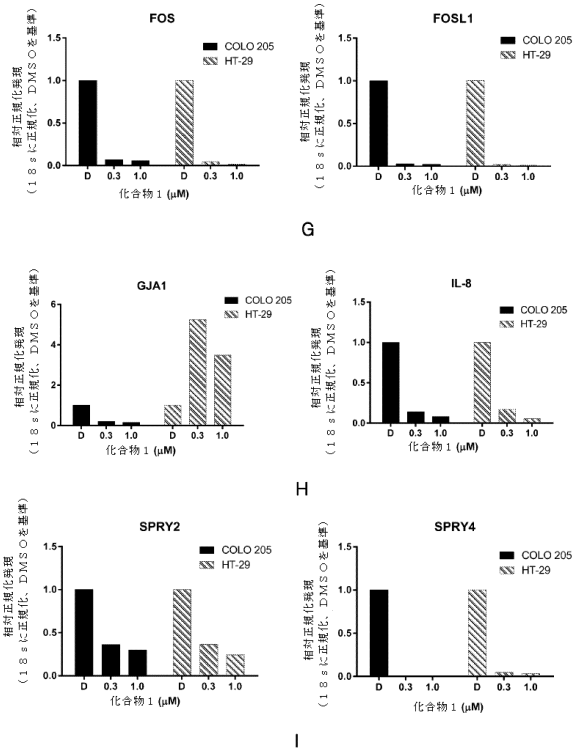


C

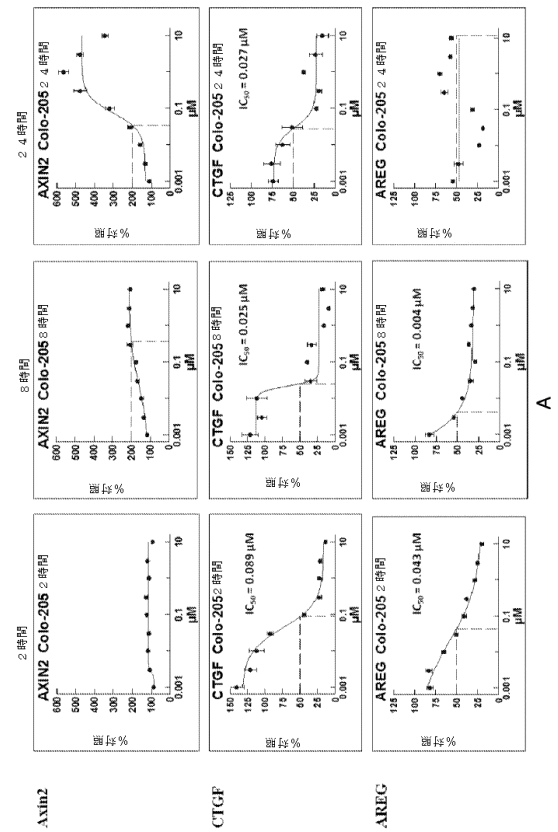
【図２Ｄ－Ｆ】



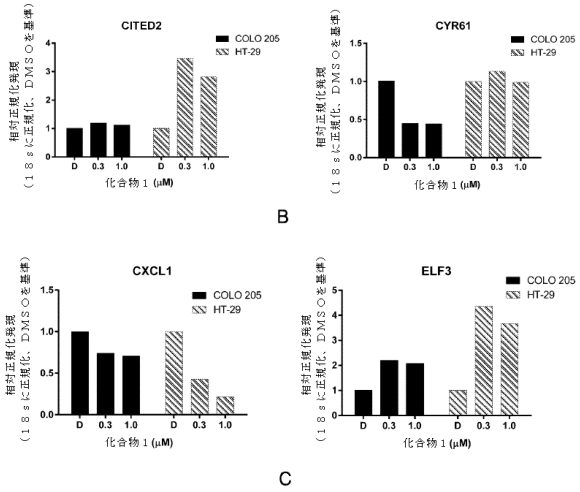
【図２Ｇ－Ｉ】



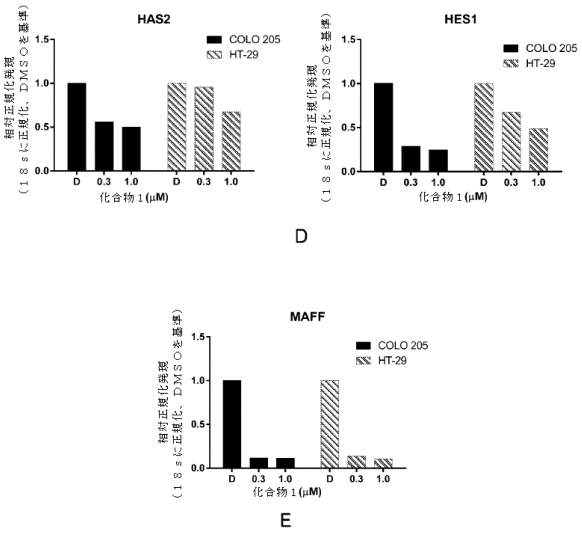
【図３Ａ】



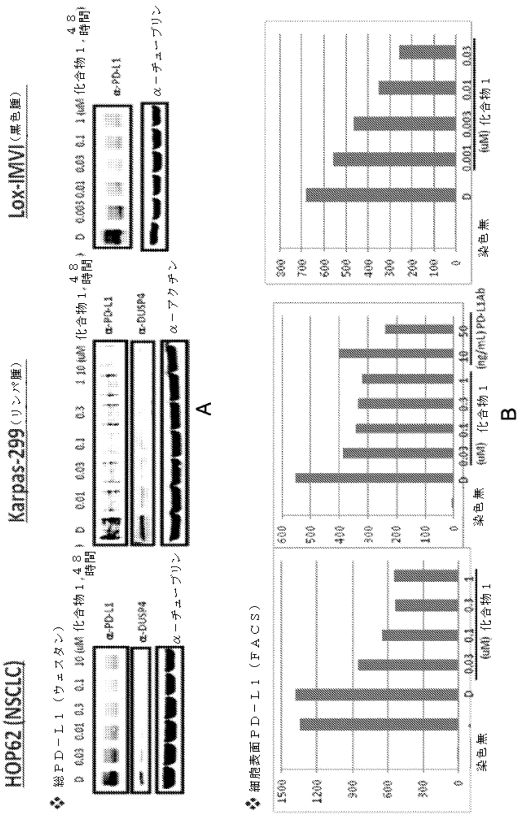
【図３Ｂ－Ｃ】



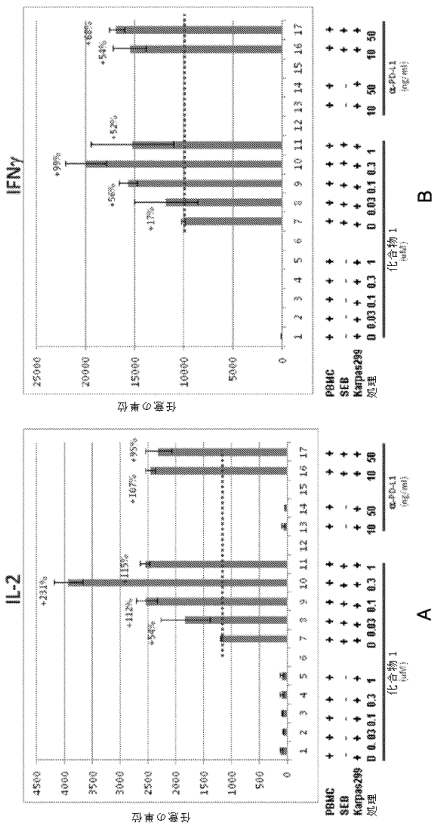
【図３Ｄ－Ｅ】



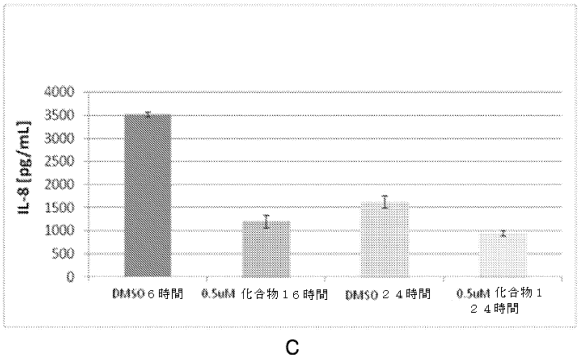
【図４】



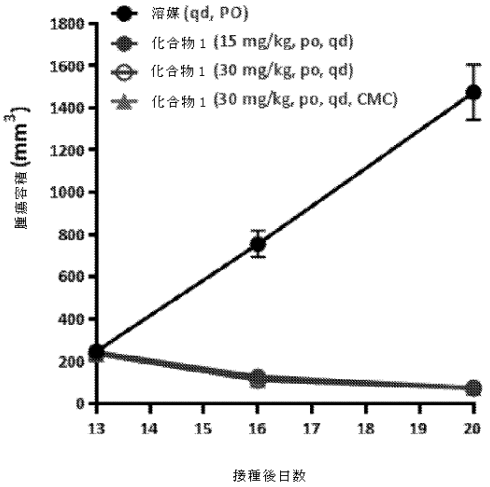
【図５Ａ－Ｂ】



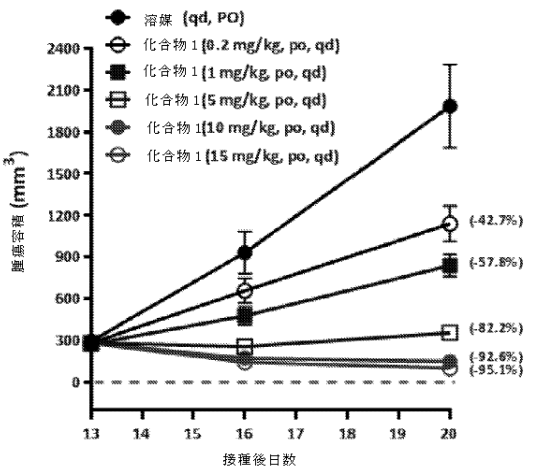
【図５Ｃ】



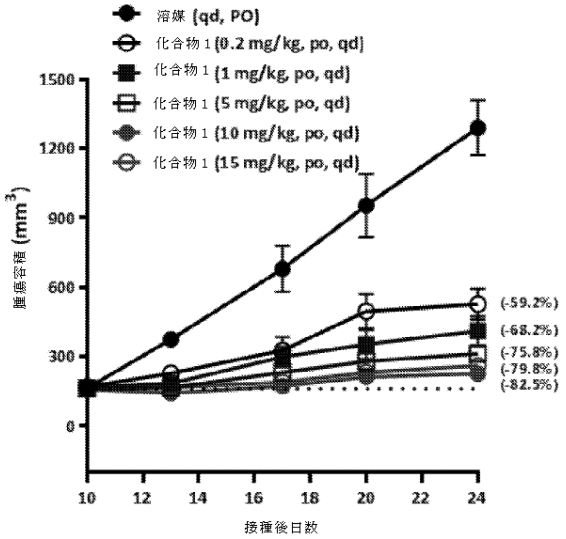
【図６】


溶媒 (qd, PO)
化合物１ (15 mg/kg, po, qd)
化合物１ (30 mg/kg, po, qd)
化合物１ (30 mg/kg, po, qd, CMC)
腫瘍容積 (mm3)
接種後日数

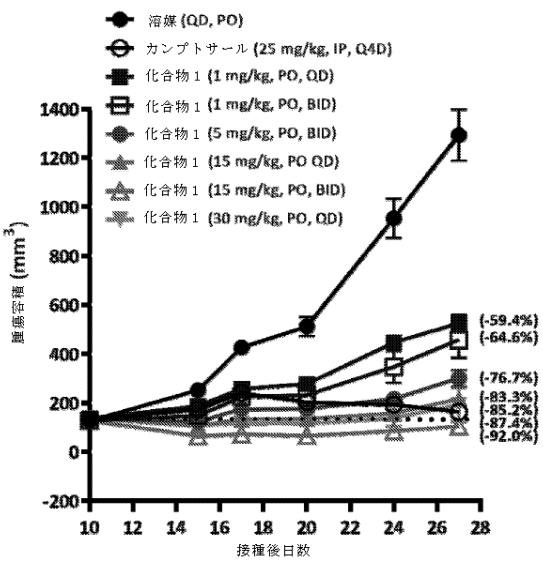
【図７】


溶媒 (qd, PO)
化合物１ (0.2 mg/kg, po, qd)
化合物１ (1 mg/kg, po, qd)
化合物１ (5 mg/kg, po, qd)
化合物１ (10 mg/kg, po, qd)
化合物１ (15 mg/kg, po, qd)
(-42.7%)
(-57.8%)
(-82.2%)
(-92.6%)
(-95.1%)
腫瘍容積 (mm3)
接種後日数

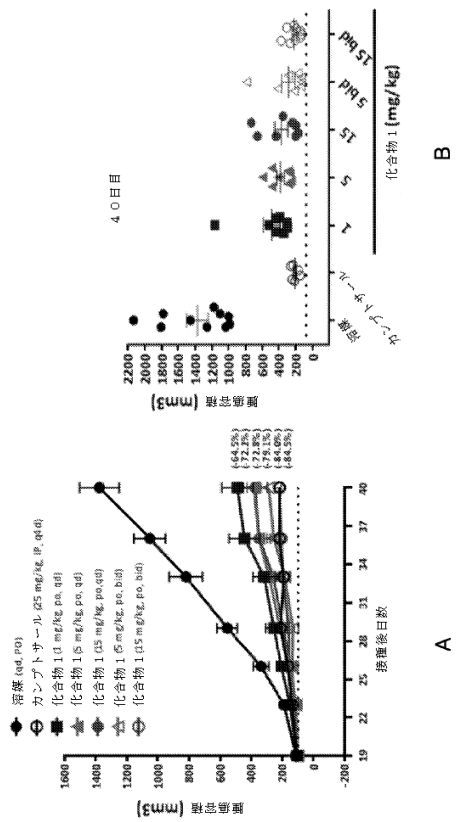
【図８】


溶媒 (qd, PO)
化合物１ (0.2 mg/kg, po, qd)
化合物１ (1 mg/kg, po, qd)
化合物１ (5 mg/kg, po, qd)
化合物１ (10 mg/kg, po, qd)
化合物１ (15 mg/kg, po, qd)
(-59.2%)
(-68.2%)
(-75.8%)
(-79.8%)
(-82.5%)
腫瘍容積 (mm3)
接種後日数

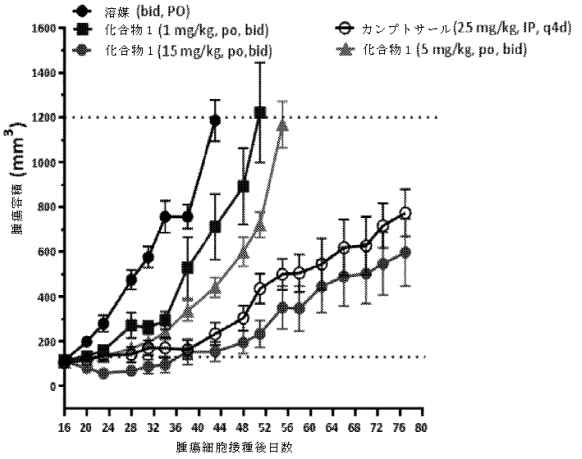
【図９】


溶媒 (QD, PO)
カンプトサール (25 mg/kg, IP, Q4D)
化合物１ (1 mg/kg, PO, QD)
化合物１ (1 mg/kg, PO, BID)
化合物１ (5 mg/kg, PO, BID)
化合物１ (15 mg/kg, PO QD)
化合物１ (15 mg/kg, PO, BID)
化合物１ (30 mg/kg, PO, QD)
(-59.4%)
(-64.6%)
(-76.7%)
(-83.3%)
(-85.2%)
(-87.4%)
(-92.0%)
腫瘍容積 (mm3)
接種後日数

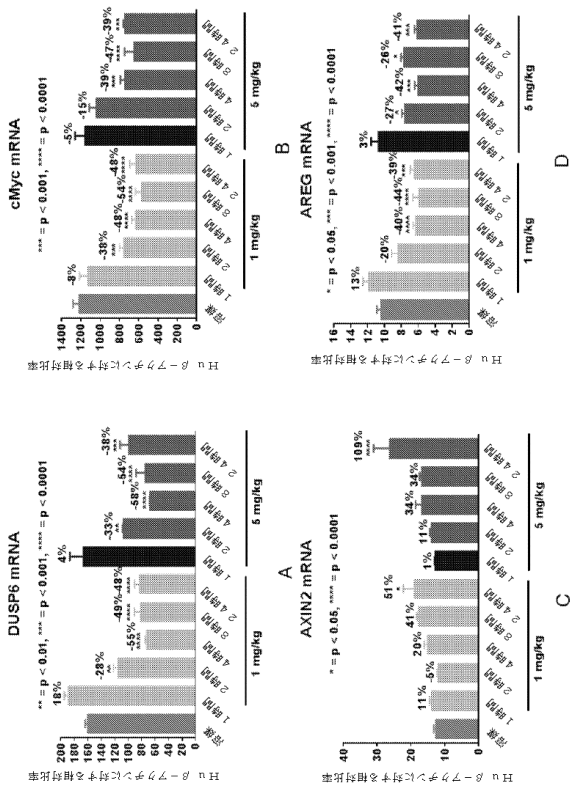
【図１０】



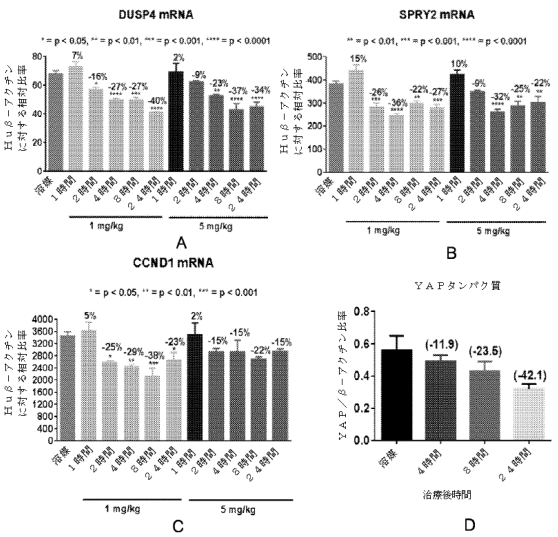
【図１１】



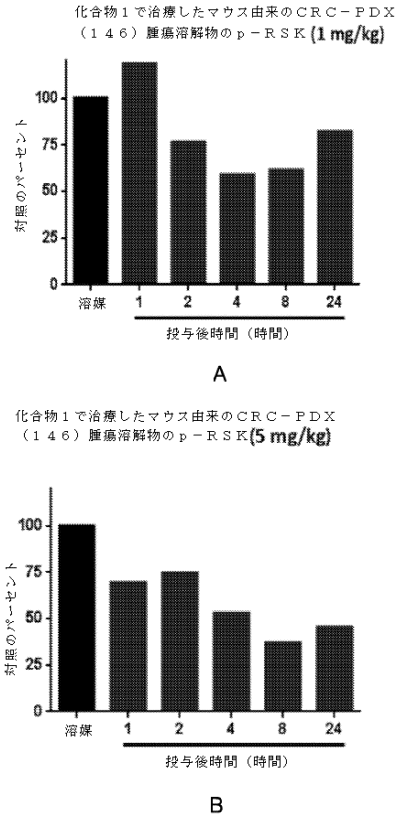
【図１２】



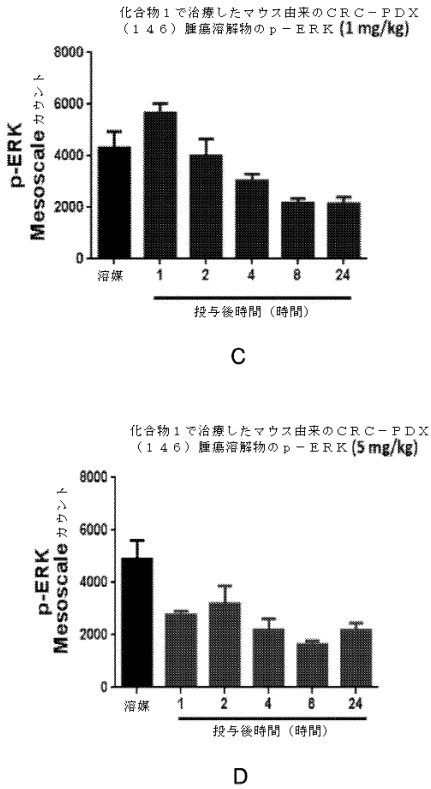
【図１３】



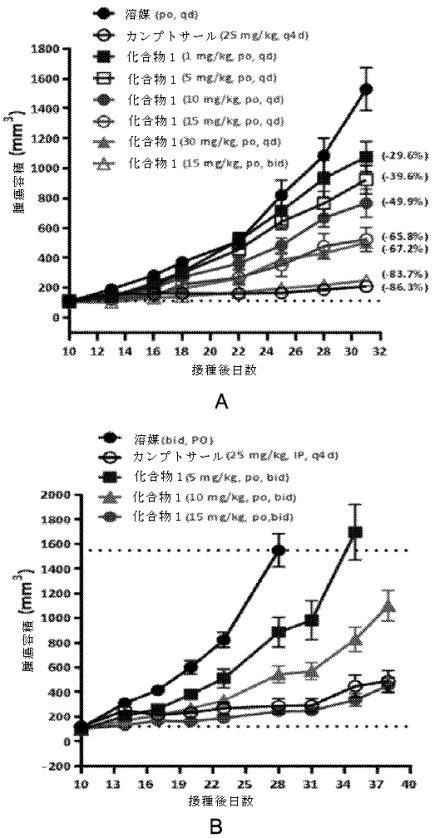
【図１４Ａ－Ｂ】



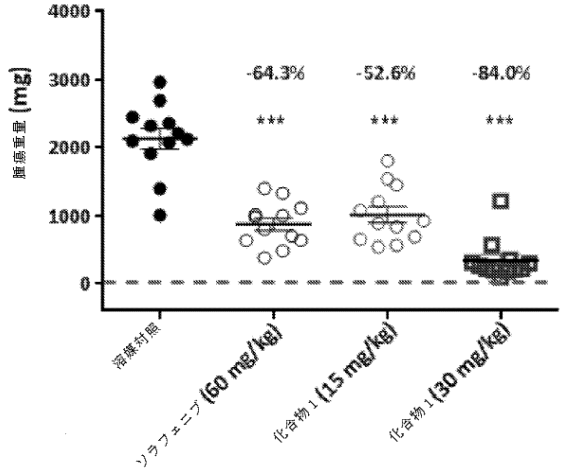
【図１４Ｃ－Ｄ】



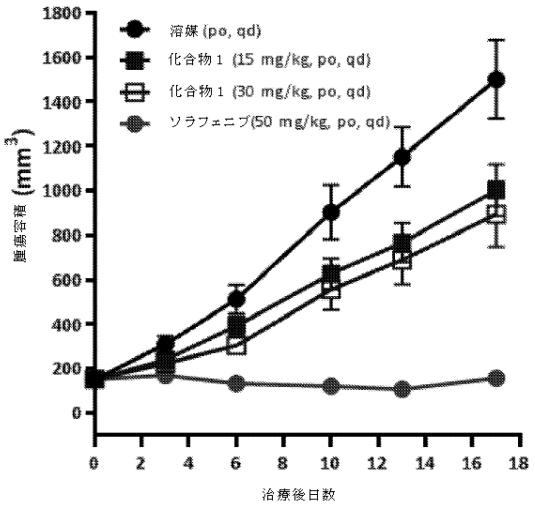
【図１５】



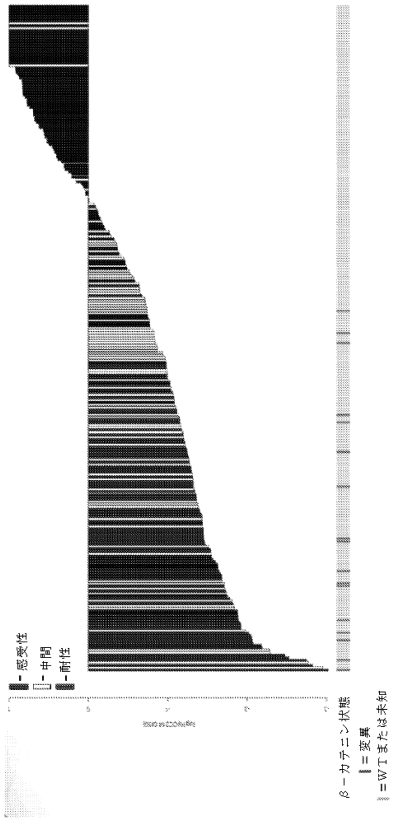
【図１６】



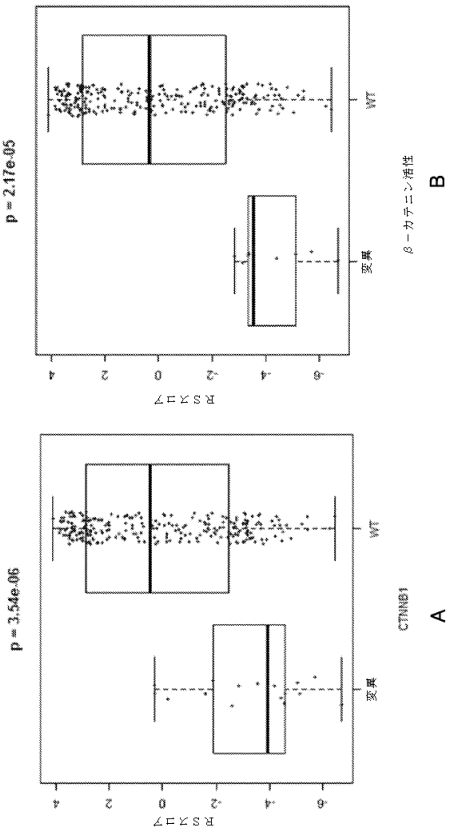
【図１７】



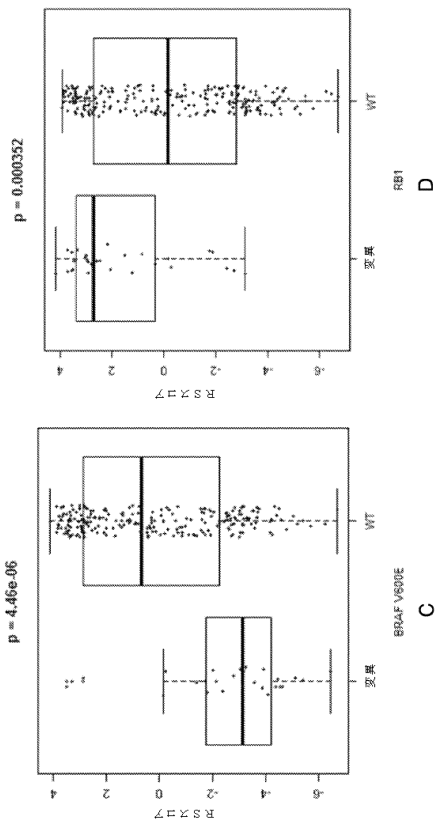
【図１８】



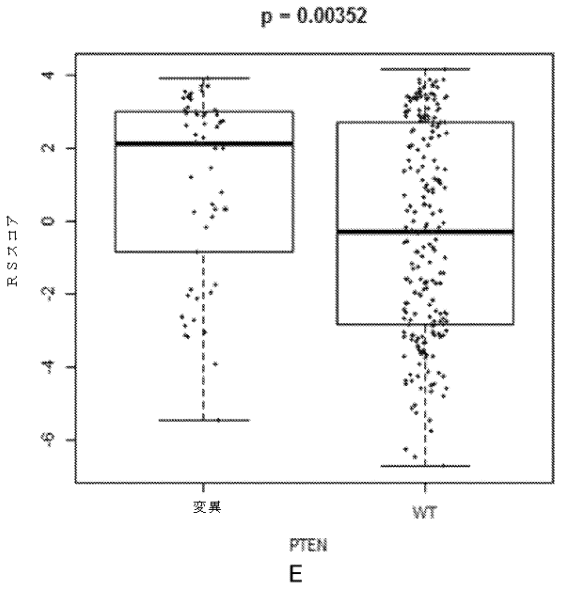
【図１９Ａ－Ｂ】



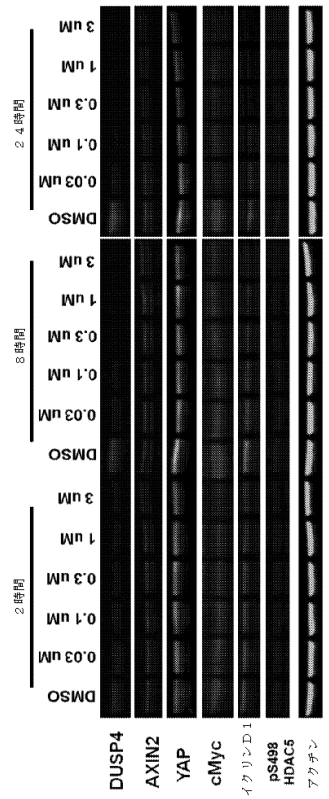
【図１９Ｃ－Ｄ】



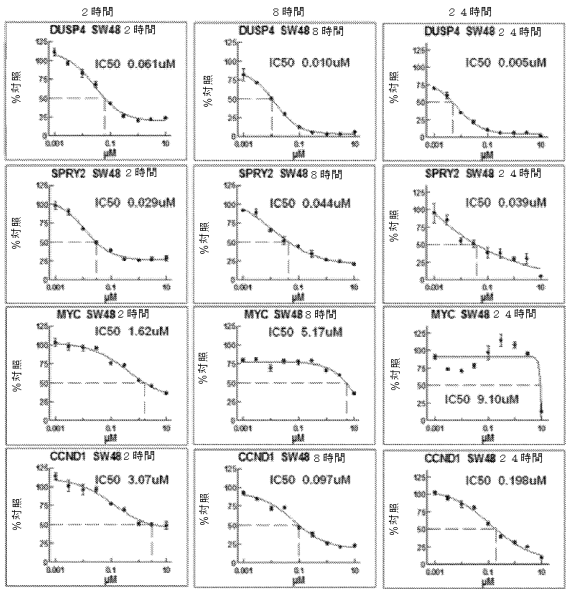
【図１９Ｅ】



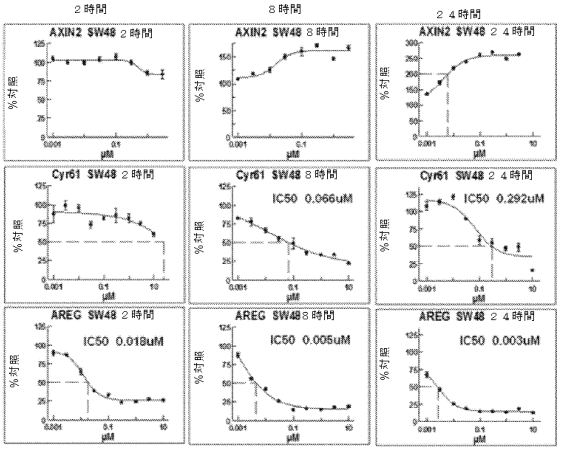
【図２０】



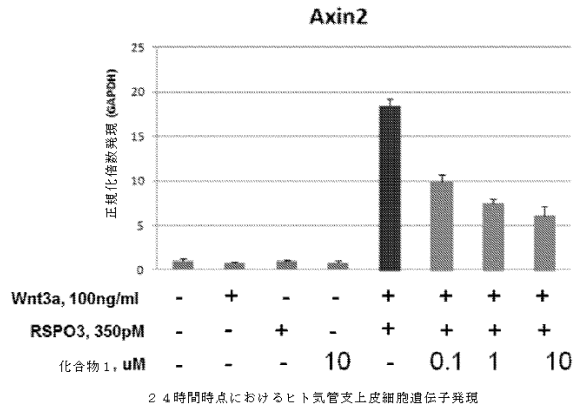
【図２１Ａ】



【図２１Ｂ】

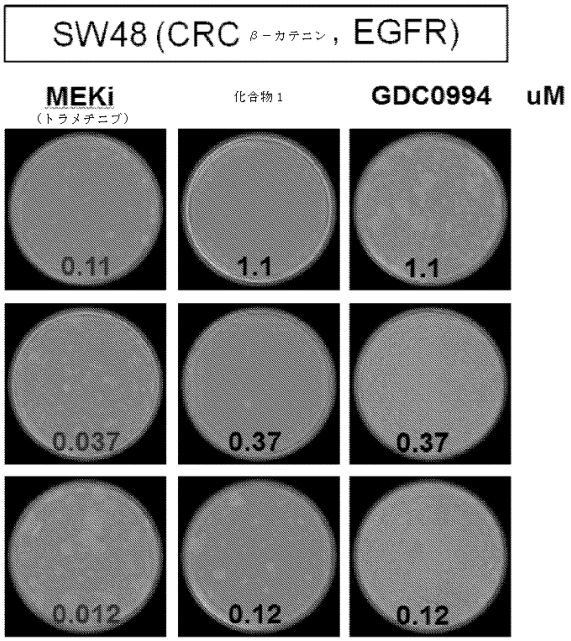


【図２２】

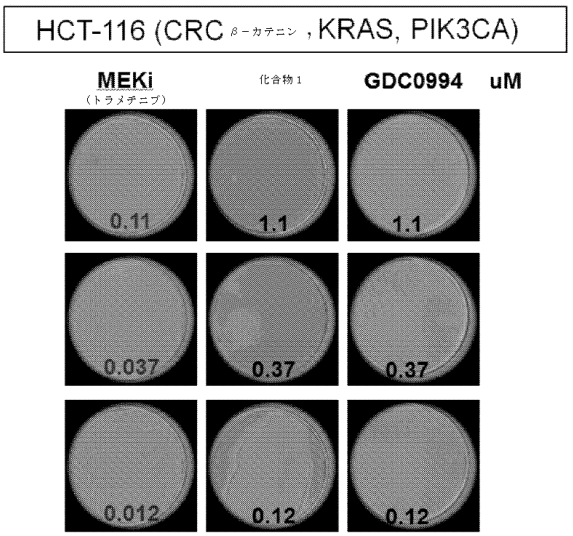


２４時間時点におけるヒト気管支上皮細胞遺伝子発現

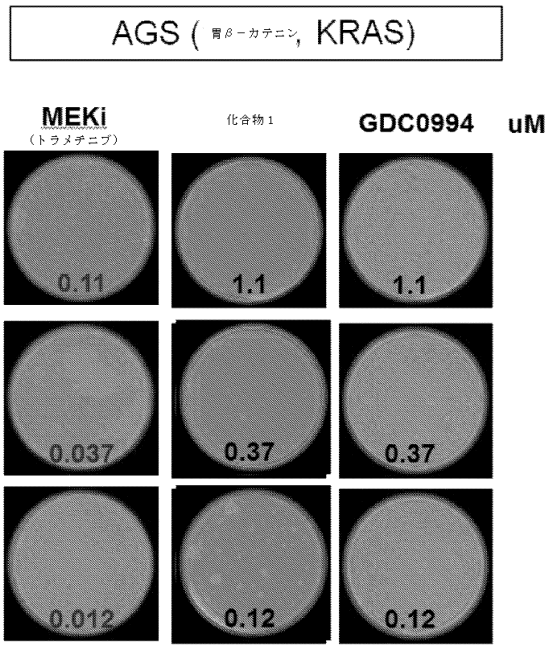
【図２３Ａ】



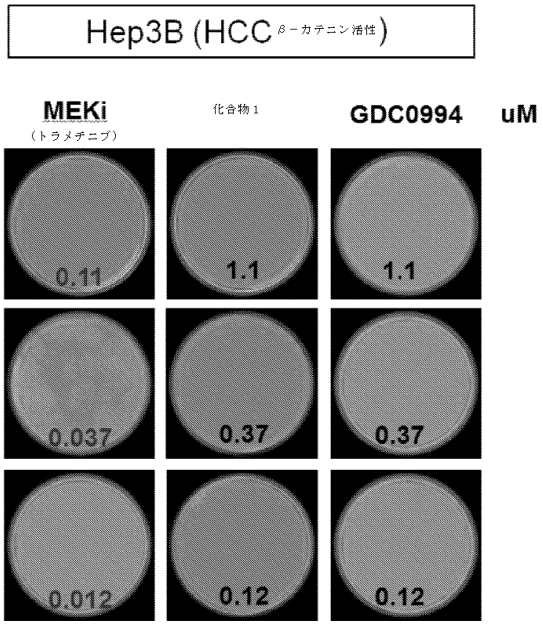
【図２３Ｂ】



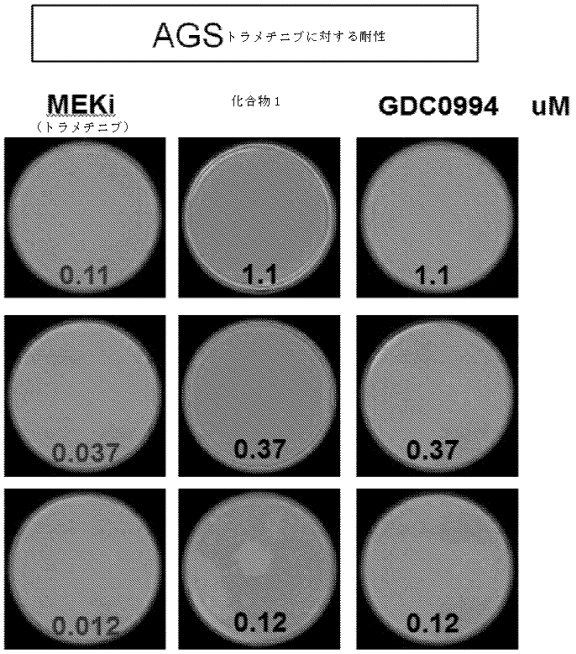
【図２３Ｃ】



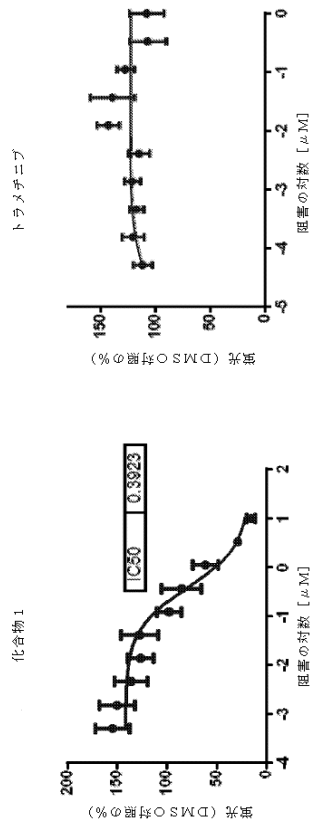
【図２３Ｄ】


Hep3B (HCC β－カテニン活性)
MEKi
（トラメチニブ）
化合物１
GDC0994
uM
0.11
1.1
1.1
0.037
0.37
0.37
0.012
0.12
0.12

【図２４】


AGS トラメチニブに対する耐性
MEKi
（トラメチニブ）
化合物１
GDC0994
uM
0.11
1.1
1.1
0.037
0.37
0.37
0.012
0.12
0.12

【図２５】


トラメチニブ
阻害の対数［μM］
蛍光（DMSO対照の%）
化合物１
IC50
0.3923
阻害の対数［μM］
蛍光（DMSO対照の%）

フロントページの続き

シー メイン ストリート ３０１
(72)発明者 エレン フィルバロフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４１２１ サン フランシスコ １８トフ アベニュー ５３８
(72)発明者 ロバート フバード
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２０８７ サン ディエゴ マーカー ロード ７６８４
(72)発明者 デビッド ミコロン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１２０ サン ディエゴ カレ エンピナダ ６１４０
(72)発明者 ヘザー レイモン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１１７ サン ディエゴ ビスタ デ ラ オリラ ３５２０
(72)発明者 タオ シ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１３０ サン ディエゴ タランテラ レーン ４６５０
(72)発明者 タム エム． トラン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１２６ サン ディエゴ リブラ ドライブ ８９５３
(72)発明者 辻 俊也
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１１７ サン ディエゴ ドナルド コート ４１７１
(72)発明者 リリー エル． ウォン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２０７５ ソラナ ビーチ ビバ コート ８７１
(72)発明者 スイチャン シュ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１２７ サン ディエゴ ディア トレイル プレイス ９６５０
(72)発明者 ダン ズー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１３０ サン ディエゴ カレ マル デ アルモニア ４４３２
審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献
特表２００８－５２６９８９（ＪＰ，Ａ）
特表２００９－５３５３４６（ＪＰ，Ａ）
Cancer Immunol Immunother，2010年，59，pp.1839-1849
BLOOD，2010年，116(13)，pp.2286-2294
Mol Cancer Ther，2015年，14(4)，pp.847-856
信州医誌，2007年，55(1)，pp.3-9
日消誌，1991年，88(8)，pp.1539-1544
Dokkyo Journal of Medical Sciences，2005年，32(3)，pp.255-263
Med Pediatr Oncol，2002年，39，pp.530-535
Japanese Journal of Lung Cancer，2009年，49(4)，pp.416-421
Molecular Oncology，2008年，1，pp.395-405
Cancer Res，2006年，66(2)，pp.999-1006
J Enzyme Inhib Med Chem，2015年，30(4)，pp.679-687
Pigment Cell Melanoma Res，2010年，23，pp.430-440

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）