

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年5月27日(2021.5.27)

【公表番号】特表2020-517618(P2020-517618A)

【公表日】令和2年6月18日(2020.6.18)

【年通号数】公開・登録公報2020-024

【出願番号】特願2019-556647(P2019-556647)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
A 6 1 K 45/06 (2006.01)  
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)  
A 6 1 K 31/506 (2006.01)  
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)  
A 6 1 K 31/415 (2006.01)  
A 6 1 K 31/517 (2006.01)  
A 6 1 K 31/541 (2006.01)  
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)  
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)  
A 6 1 K 31/501 (2006.01)  
A 6 1 K 31/497 (2006.01)  
A 6 1 K 31/437 (2006.01)  
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)  
A 6 1 K 31/55 (2006.01)  
A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
A 6 1 K 31/453 (2006.01)  
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)  
A 6 1 K 31/4418 (2006.01)  
A 6 1 K 31/519 (2006.01)  
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)  
A 6 1 K 31/706 (2006.01)  
A 6 1 K 33/24 (2019.01)  
A 6 1 K 31/282 (2006.01)  
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)  
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)  
A 6 1 K 31/662 (2006.01)  
A 6 1 K 31/505 (2006.01)  
A 6 1 K 31/475 (2006.01)  
A 6 1 K 31/397 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00  
A 6 1 K 45/06  
A 6 1 K 31/4545  
A 6 1 K 31/506  
A 6 1 K 31/5377  
A 6 1 K 31/415  
A 6 1 K 31/517  
A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 31/4184  
A 6 1 K 31/5025  
A 6 1 K 31/501  
A 6 1 K 31/497  
A 6 1 K 31/437  
A 6 1 K 31/4709  
A 6 1 K 31/55  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 P 35/02  
A 6 1 P 43/00 1 1 1  
A 6 1 P 43/00 1 2 1  
A 6 1 K 31/453  
A 6 1 K 31/4375  
A 6 1 K 31/4418  
A 6 1 K 31/519  
A 6 1 K 31/4439  
A 6 1 K 31/706  
A 6 1 K 33/24  
A 6 1 K 31/282  
A 6 1 K 31/4164  
A 6 1 K 31/4188  
A 6 1 K 31/662  
A 6 1 K 31/505  
A 6 1 K 31/475  
A 6 1 K 31/397

【手続補正書】

【提出日】令和3年4月19日(2021.4.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

癌を処置するための組み合わせ物であって、

(a) E H M T 2 阻害剤および(b) 1つ又は複数の追加の治療薬を含む組み合わせ物。

【請求項2】

癌細胞の成長、生存率、生存又は増殖を阻害又は減少させる方法における使用のための組み合わせ物であって、E H M T 2 阻害剤および1つ又は複数の追加の治療薬を含み、前記方法は、(1)前記細胞を(a)有効量のE H M T 2 阻害剤及び(b)1つ又は複数の追加の治療薬と接触させるステップを含む組み合わせ物。

【請求項3】

前記癌は、血液癌、白血病、肝細胞癌、肺癌、脳及び中枢神経系(C N S)癌、頭頸部癌、腎臓癌、卵巣癌、脾臓癌、リンパ腫、骨髄腫、肉腫、乳癌、前立腺癌、副腎癌、副腎癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、眼癌、十二指腸癌、神経膠腫、肝臓癌、髄芽腫、黒色腫、骨髄腫、神経芽細胞腫、小細胞肺癌(S C L C)、非小細胞肺癌(N S C L C)、骨肉腫、胎盤癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、外陰癌、乏突起膠腫、卵巣明細胞腺癌、卵巣類内膜腺癌、漿液性卵巣腺癌、膀胱腺癌、脾臓内分泌腫瘍、悪性ラブドイド腫瘍、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、脈絡叢癌、脈絡叢乳頭腫、上衣細胞

腫、グリア芽腫、髄膜腫、神経性腫瘍、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、松果体芽細胞腫、癌肉腫、脊索腫、性腺外胚細胞腫瘍、腎外ラブドイド腫瘍、神経鞘腫、皮膚扁平上皮細胞癌、軟骨肉腫、軟組織の明細胞肉腫、ユーリング肉腫、消化管間質腫瘍、骨肉腫、横紋筋肉腫、類上皮肉腫、腎髄質癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫又は不特定の(NOS)肉腫である、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項4】

前記E H M T 2 阻害剤及び前記1つ又は複数の追加の治療薬は、同時に投与される；あるいは

前記E H M T 2 阻害剤及び前記1つ又は複数の追加の治療薬は、連続的に投与される、請求項1～3のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項5】

前記1つ又は複数の追加の治療薬は、アルキル化剤、白金剤、ビンカアルカロイド、タキサン(パクリタキセル、ドセタキセル又はカバジタキセル)、R A S経路阻害剤(E R K阻害剤、M E K 1 / 2 阻害剤又はB R A F V 6 0 0 E若しくはV 6 0 0 K阻害剤)、P i 3 K / A k t 経路阻害剤(P i 3 K阻害剤、A k t 阻害剤又はm T O R 阻害剤)、免疫・腫瘍薬(C T L A - 4 阻害剤又はチェックポイント阻害剤)、細胞周期チェックポイント阻害剤、サイトカイン(インターフェロン-2 b (I F N - 2 b)、インターフェロン-2 b組換え体(I F N - 2 b組換え体)又はI L - 2 類似体)、トリプトファン合成阻害剤(I D O - 1 阻害剤)、治療ワクチン、養子細胞療法(T細胞ベースの療法又はC A R - T 療法)、エピジェネティック薬(H D A C 阻害剤、メチルトランスフェラーゼ阻害剤、E Z H 2 阻害剤又はD O T 1 L 阻害剤)、メチルトラスフェラーゼ阻害剤(D N Aメチル化阻害剤)、D N A低メチル化剤、P糖タンパク質阻害剤、受容体チロシンキナーゼ経路阻害剤(c - K i t 阻害剤)、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤(オーロラキナーゼ阻害剤)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(C D K 4 / 6 阻害剤)、成長因子阻害剤(V G E F 阻害剤)、免疫応答タンパク質阻害剤(P D - L 1 阻害剤)、インターロイキン2ヒジフェリア毒素とを組み合わせた変形タンパク質、腫瘍壊死因子受容体シグナル伝達モジュレーター(抗体D R 5 アゴニスト)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(C D K 1 / 5 阻害剤)、アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害剤、アポトーシス促進剤、黒色腫関連抗原3(M A G E - A 3)標的化剤、レチノイン酸受容体(R A R)モジュレーター(R A Rアゴニスト(R A Rアゴニスト、R A Rアゴニスト又はR A Rアゴニスト))又はそれらの任意の組み合わせを含む；あるいは

前記1つ又は複数の追加の治療薬は、ダカルバジン、テモゾロミド、フォテムスチン、ニムスチン、メルファラン、シスプラチン、カルボプラチン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、パクリタキセル、ドセタキセル、ウリキセルチブ、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、エンコラフェニブ、ピクチリシブ、ブルカルリシブ、M K - 2 2 0 6、イバタセルチニブ、エベロリムス、イピリムマブ、ペンブロリズマブ、P D R 0 0 1、ペグ化インターフェロン-2 b、インターフェロン-2 b、インターロイキン-2、アルデスロイキン、エパカドスタッフ、s e v i p r o t i m u t - L、M V a x I m m u n i C e l l (登録商標)、プラシノスタット、パノビノスタット、タゼメトスタット、ピノメトスタット、アザシチジン、デシタビン、グアデシタビン、バルスパダール、ダサタニブ、バラセルチブ、バルボシクリブ、リボシクリブ、ベバシズマブ、ブレオマイシン、ニボルマブ、B M S - 9 3 5 5 9、ジフェリア毒素-インターロイキン-2融合タンパク質、D S - 8 2 7 3 a、ダサタニブ、ジナシクリブ、ジスルフィラム、エレスクロモール、G S K 2 1 3 2 2 3 1 A、イマチニブ、タリモジンラヘルパレブベク、それらの薬学的に許容される塩又はそれらの任意の組み合わせを含む；あるいは

前記1つ又は複数の追加の治療薬は、黒色腫ワクチン、A l l o v e c t i n - 7 (登録商標)、自己樹状細胞ワクチン、自己樹状細胞-同種黒色腫腫瘍細胞溶解物ワクチン、自己腫瘍R N Aを有する自己樹状細胞、自己樹状細胞-腫瘍細胞免疫療法(D C - T C)、自己樹状細胞-腫瘍融合ワクチン、自己腫瘍細胞ワクチン、自己D N P修飾ワクチン(

M - Vax)、自己致死照射黒色腫細胞、BCD - 100、BCGワクチン、BMS - 936559(Anti - PD - L1)、CAD1 - 05、CancerVaxワクチン(CANVAXIN)、CB - 10 - 01(トランスジェニックリンパ球免疫)、コリネバクテリウム・グラヌロサム(corynebacterium granulosum)P40抽出物、CSF470ワクチン、BCG、モルグラモスチム、CYT004 - Me1QbG10、CYT004 - Me1QbG10とモンタニドとの組み合わせ、D1 / 3 - MAGE - 3 - His融合タンパク質、DC / Apo - Necワクチン、樹状細胞の適用、樹状細胞療法、Detox - Bアジュvant、DS - 8273a、GM2 - K LHワクチン、GM - CSF DNA、NSC683472、gp100抗原、gp75 DNAワクチン、GRN - 1201、HLA - A1結合MAGE - 1 / MAGE - 3マルチペプチド - パルス自己樹状細胞ワクチン、ヒトgp100プラスミドDNAワクチン、ヒトチロシナーゼ、IL15 - DCワクチン、マウスTYRP2 DNA、veledimex(INXN - 2001; N' - (3,5 -ジメチルベンゾイル) - N' - [(3R) - 2,2 -ジメチルヘキサン - 3 -イル] - 2 -エチル - 3 -メトキシベンゾヒドラジド)、GD2L及びGD3LとのK LHコンジュゲート、リポソームインターロイキン - 2、MART - 1抗原、MART - 1、抗細胞傷害性Tリンパ球関連抗原 - 4モノクローナル抗体、MDX - 010、MDX - CTLA4抗体、チロシナーゼ / gp100 / MART - 1ペプチド黒色腫ワクチン、HLA A2 / 4 - 1BBリガンドを発現するように改変された黒色腫ワクチン、MKC1106 - MT、モノクローナル抗体4B5抗イディオタイプワクチン、モンタニドとメラニン - A類似体ペプチドとの組み合わせ、マウスgp100プラスミドDNAワクチン、nDCワクチン接種、NY - ESO - 1 ISCOMATRIX(登録商標)ワクチン、オブリメルセンナトリウム、オファツムマブ、OVA BiPペプチド、PBMC再注入、PEG IFN - 2b、ペプチドワクチン、ペプチド - パルス樹状細胞、pIL - 12、POL - 103A、組換えCD40リガンド、組換えヒトHsp110 - gp100シャペロン複合ワクチン、組換えインターフェロン、組換えインターフェロン - 2b、組換えインターフェロン - 1b、組換えインターフェロン、サルグラモスティム、TBI - 1401(HF10)、治療用自己リンパ球、TriMix - DC、TriMix - DC及びイピリムマブ、TRX518、チロシナーゼペプチド、タンパク質IDO由来ペプチドからなるワクチン、ziv - afibcept、MelaFind(R)、ペムブロリズマブと組み合わせた4SC - 202、ABI - 007、アセトアミノフェン、ACY - 241、フォテムスチン、フリベルセプト、抗CD137(4 - 1BB)(BMS - 663513)、抗CTLA4モノクローナル抗体及びHD1によるアジュvant化学療法、APO866、アテゾリズマブ、アトルバスタチン、ベバシズマブとイピリムマブコホート1との組み合わせ、BKM120とベムラフェニブ(PLX4032)との組み合わせ、BMS - 936558(MDX1106 - 04)、ボロノフェニルアラニン - フルクトース複合体、BRAF阻害剤ダラフェニブとMEK阻害剤トラメチニブとの組み合わせ、ブチオニンスルホキシイミン、CC5013、シレンギチド、バルリルマブとイピリムマブとの組み合わせ、CP 870, 893、CPG 7909注射、CRO111 - vcMMAE、シクロホスファミド、ダカルバジンとゲナセンスとの組み合わせ、ダサチニブ、樹状細胞 - gp100 - MART - 1抗原ワクチン、デノスマブ、デプシペプチド、ジスルフィラム(DSF)、E7050とレンバチニブとの組み合わせ、エレスクロモール(STA - 4783)、フェンタニル舌下スプレー、 - セクレターゼ、ノッチシグナル伝達経路阻害剤RO4929097、Genasense(登録商標)(G3139、オブリメルセンナトリウム)、顆粒球 - マクロファージコロニー - 刺激因子(GM - CSF)、GSK 2132231A、GSK1120212、GSK2118436、HSPPC - 96、オンコファージ、hu14.18 - IL2、ヒドロキシクロロキン、イメキソン、イミキモド、IMP321、INC280、インドシアニングリーン、インドキシモド、INO - 1001、L19IL2、イピリムマブとインターロイキン - 2との組み合わせ、INXN - 1001、イリノテカン、分離式肢灌流、L19IL2とL19TNFとの組み合わせ、レンバチニブ、L

G X 8 1 8 、ロムスチン、マシチニブ、M D X - 0 1 0 (抗C T L A 4 )モノクローナル抗体、M E K 1 6 2 、メチルフェニデート、ニロチニブ、ニボルマブとイピリムマブとの組み合わせ、O B P - 3 0 1 、オマベロキソロン、パゾパニブとパクリタキセルとの組み合わせ、ペグインターフェロン - 2 b 、ペグイントロン、ペグ化インターフェロン - 2 a 、ペグ化インターフェロン - 2 b (P E G イントロン) 、ペンプロリズマブとエパカドstattとの組み合わせ、ペンプロリズマブと高用量インターフェロン - 2 b (H D I )との組み合わせ、ペンプロリズマブとオールトランスレチノイン酸との組み合わせ、P F - 0 6 6 8 8 9 9 2 、プラセボ、P L X 3 3 9 7 、プロプラノロール、P V - 1 0 (10%ローズベンガルニナトリウム) 、ラニビズマブとT T T (I C G ベース)との組み合わせ、ラニビズマブ、組換えインターロイキン - 2 1 、レシキモド、リルゾール、リツキサン、R O 5 1 8 5 4 2 6 、R T A 4 0 2 、サラカチニブ、ソラフェニブ(ネクサバール)とダカルバジンとの組み合わせ、ソラフェニブ(ネクサバール、B A Y 4 3 - 9 0 0 6 )、ソラフェニブトシレート、S T A - 9 0 9 0 、スニチニブリンゴ酸、S X - 6 8 2 、タネスピマイシン、タシスラム、T I L とI L 2 との組み合わせ、チモロールとL C Pとの組み合わせ、T L P L D C 、T M Z 、トレメリムマブ、ビタミンD、ビタミンD 3 (コレカルシフェロール) 、X L 8 8 8 、Y M 1 5 5 、I G I M R T 、電離放射線(I R )療法、陽子線療法、放射線療法、W B R T 、全脳照射、それらの薬学的に許容される塩又はそれらの任意の組み合わせを含む；あるいは

前記1つ又は複数の追加の治療薬は、チロシンキナーゼ阻害剤(A b 1 阻害剤又はA b 1 T 3 5 1 I 阻害剤)、A h R アゴニスト、P i 3 K / A k t 経路阻害剤(A k t 阻害剤)、アルキル化剤、A M P K アゴニスト及びA M P K アンタゴニスト、アンドロゲン受容体、代謝拮抗剤、A R F G A P 阻害剤、ヒ素誘導体、インドールアミン2, 3 - ジオキシゲナーゼ阻害剤、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(A L K 阻害剤)、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤(A T M 阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤(オーロラキナーゼA阻害剤、オーロラキナーゼB阻害剤若しくはオーロラキナーゼC阻害剤)又はP l k 阻害剤)、B C R 阻害剤、B C R - A b 1 阻害剤、アポトーシスの負の調節因子の阻害剤(B I R C 5 阻害剤)、B M P シグナル伝達アンタゴニスト、W n t シグナル伝達阻害剤(-カテン阻害剤)、アポトーシスに関するタンパク質の阻害剤(B C L 2 阻害剤又はB c 1 - x 阻害剤)、非受容体チロシンキナーゼ阻害剤(B T K 阻害剤)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(C D K 阻害剤、C D K 2 阻害剤、C D K 4 阻害剤、C D K 6 阻害剤、C D K 7 阻害剤又はC D K 9 阻害剤)、C h k 阻害剤(C H K 1 阻害剤又はC h k 2 阻害剤)、受容体チロシンキナーゼ経路阻害剤(c - K i t 阻害剤)、カゼインキナーゼ阻害剤(C K 2 a 阻害剤)、C S F 1 R 阻害剤(c - f m s 阻害剤)、E A R 阻害剤、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(H E R 阻害剤(H E R 2 阻害剤)、E r b B 阻害剤(E r b B - 2 阻害剤、E r b B - 3 阻害剤又はE r b B - 4 阻害剤)、F A K 阻害剤(F A K 1 阻害剤又はF A K 2 阻害剤)、脂肪酸シンターゼ、F G F シグナル伝達阻害剤(F G F R 1 阻害剤又はF G F R 3 阻害剤)、F T I 阻害剤、増殖因子シグナル伝達阻害剤(F G F 阻害剤、V E G F 阻害剤又はF L T 阻害剤(F L T 1 阻害剤、F L T 2 阻害剤、F L T 3 阻害剤若しくはF L T 4 阻害剤))、タンパク質-チロシンキナーゼ阻害剤(F y n 阻害剤)、セクレターゼ、セリン-トレオニンキナーゼ阻害剤(G S K - 3 阻害剤)、H D A C 阻害剤、H h 経路阻害剤、H I F a 阻害剤、H S P 誘導剤(H S P 7 0 誘導剤)、H S P 阻害剤(H S P 9 0 阻害剤)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(I G F - 1 R 阻害剤)、I K K 阻害剤、I n R 阻害剤、J A K / S T A T シグナル伝達阻害剤(J A K 1 阻害剤、J A K 2 阻害剤又はJ A K 3 阻害剤)、J N K シグナル伝達阻害剤(J N K 阻害剤)、K S P 阻害剤、L X R 阻害剤、チロシンプロテインキナーゼ阻害剤(L y n 阻害剤)、リバーゼ阻害剤(M A G L 阻害剤)、ユビキチンリガーゼ阻害剤(M D M 2 阻害剤)、M A P キナーゼシグナル伝達阻害剤(M E K 阻害剤)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(M E T 阻害剤)、メチルトランスフェラーゼ阻害剤(D N A 低メチル化剤)、微小管剤(タキサン又はピンカアルカロイド)、m T O R キナーゼ阻害剤、N A M P R T 阻害剤、P A K 阻害剤、P A R P 阻害剤、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ阻害剤(P D K 1 阻害剤)、P

D G F シグナル伝達阻害剤 ( P D G F b 阻害剤又は P D G F R 阻害剤 ) 、 P i 3 K 阻害剤 、 M A P キナーゼ阻害剤 ( p 3 8 阻害剤 ) 、 腫瘍抑制タンパク質阻害剤 ( p 5 3 阻害剤 ) 、 セリン / トレオニンキナーゼ阻害剤 ( P I M 阻害剤 ) 、 P K C - 阻害剤 、 P L C 阻害剤 、 セリン / トレオニンキナーゼ阻害剤 ( P L K 1 阻害剤 ) 、 ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アゴニスト ( P P A R d アゴニスト又は P P A R g アゴニスト ) 、 ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アンタゴニスト ( P P A R G アンタゴニスト ) 、 P P A R g アンタゴニスト 、 プロテアソーム阻害剤 、 タンパク質チロシンホスファターーゼ阻害剤 ( P T P - 1 B 阻害剤 ) 、 R a f 阻害剤 ( B R A F V 6 0 0 E 若しくは V 6 0 0 K 阻害剤 又は c - R a f 阻害剤 ) 、 癌原遺伝子阻害剤 ( R E T 阻害剤 ) 、 R O C K 阻害剤 、 R S K 阻害剤 ( R S K 1 阻害剤 、 R S K 2 阻害剤 、 R S K 3 阻害剤 、 R S K 5 阻害剤 ) 、 核内受容体阻害剤 ( R X R 阻害剤 ) 、 S G K 阻害剤 、 インイソタルホスファターーゼ阻害剤 ( S H I P 阻害剤 ( S H I P 1 阻害剤 又は S H I P 2 阻害剤 ) 、 S I R T 1 阻害剤 、 S 1 P R 阻害剤 、 S r c 阻害剤 、 サバイビン阻害剤 、 チロシンキナーゼ阻害剤 ( S y k 阻害剤 ) 、 タンキラーゼ阻害剤 ( タンキラーゼ 1 阻害剤 又は タンキラーゼ 2 阻害剤 ) 、 受容体チロシンキナーゼ阻害剤 ( T I E - 2 阻害剤 ) 、 T O R C 阻害剤 ( T O R C 1 阻害剤 又は T O R C 2 阻害剤 ) 、 腫瘍壞死因子阻害剤 ( T N F a 阻害剤 ) 、 トポイソメラーゼ阻害剤 、 受容体チロシンキナーゼ阻害剤 ( T r k A 阻害剤 ) 、 チロシンキナーゼ阻害剤 ( T y k 2 阻害剤 ) 、 V E G F シグナル伝達阻害剤 ( V E G F R - 1 阻害剤 、 V E G F R - 2 阻害剤 、 V E G F R - 3 阻害剤 又は V E G F R - 4 阻害剤 ) 、 チェックポイントキナーゼ阻害剤 ( W e e - 1 阻害剤 ) 、 癌原遺伝子阻害剤 ( Y e s 阻害剤 ) 、 アポトーシスに関与するタンパク質の阻害剤 ( X I A P 阻害剤 ) 、 レチノイン酸受容体 ( R A R ) モジュレーター ( R A R アゴニスト ( R A R アゴニスト 、 R A R アゴニスト 又は R A R アゴニスト ) ) 又は それらの任意の組み合わせを含む ; あるいは

前記 1 つ又は複数の追加の治療薬は、 a r a - C 、 オールトランスレチノイン酸 ( A T R A ) 、 ベキサロテン 、 ボルテゾミブ 、 シスプラチン 、 トファシチニブ 、 クリゾチニブ 、 シタラビン 、 ダサタニブ 、 ダウノルビシン 、 デシタビン 、 ドセタキセル 、 エルロチニブ 、 エトポシド 、 エナシデニブ 、 エベロリムス 、 フィンゴリモド 、 フルダラビン 、 ゲムシタビン 、 ギルテリチニブ 、 イボシデニブ 、 ルキソリチニブ 、 ラパチニブ 、 レナリドマイド 、 ニロチニブ 、 ニルタミド 、 パゾパニブ 、 ピオグリタゾン 、 P L X - 4 7 2 0 、 ソラフェニブ 、 スチボグルコン酸 、 スニチニブ 、 テモゾロミド 、 ビンクリスチン 、 ベネトクラックス 、 ピスモデギブ 、 ポリノスタット 、 A Z D 7 7 6 2 、 C H I R 2 6 5 、 I M D - 0 3 5 4 、 N u t l i n - 3 、 O S U - 0 3 0 1 2 、 P F - 0 4 2 1 7 9 0 3 、 P F - 5 6 2 2 7 1 、 S N S - 0 3 2 、 S N S - 3 1 4 、 A B T 2 6 3 、 ビバニブ 、 シルミタセルチブ 、 ダリナバルシン 、 E N M D - 2 0 7 6 、 E X 5 2 7 、 ダポリナド 、 インドール - 3 - カルビノール 、 レスタウルチニブ 、 M K - 1 7 7 5 、 M K - 2 2 0 6 、 ダクトリシブ 、 R K I 9 8 3 、 セルメチニブ 、 チデグルシブ 、 トザセルチブ 、 ベリパリブ 、 V X - 7 0 2 、 X L 1 4 7 、 Y M 1 5 5 、 セジラニブ 、 ドビチニブ 、 エンザスタウリン 、 ミドスタウリン 、 リンチニブ 、 パルボシクリブ 、 ペリフィオシン ( ( 1 , 1 - ジメチルピペリジン - 1 - イウム - 4 - イル ) リン酸オクタデシル ) 、 エレスクロモール 、 タマチニブ 、 タネスピマイシン 、 チピファルニブ 、 バタラニブ 、 A 7 6 9 6 6 2 、 A S 2 5 2 4 2 4 、 B I - 7 8 D 3 、 B I - D 1 8 7 0 、 B M S - 5 3 6 9 2 4 、 C 7 5 、 ドルソモルフィン 、 エンベリン 、 F H 5 3 5 、 G S K 0 6 6 0 、 G S K 6 5 0 3 9 4 、 G W 0 7 4 2 、 G W 2 5 8 0 、 G W 4 4 1 7 5 6 、 G W 9 6 6 2 、 H I F - 1 i 、 I P A - 3 、 T C S J N K 5 a 、 J Z L 1 8 4 、 K U 0 0 6 3 7 9 4 、 K U - 5 5 9 3 3 、 L 7 7 9 4 5 0 、 L F M - A 1 3 、 L S N 4 1 5 1 6 9 、 N V P - T A E 6 8 4 、 P D 1 7 3 0 7 4 、 P I M - 1 4 a 、 Q S 1 1 、 S r c - I 1 、 S U 6 6 5 6 、 T 0 9 0 1 3 1 7 、 T C S 4 0 1 、 T i e 2 i 、 U 7 3 1 2 2 、 バサストロール 、 W n t i 、 X A V 9 3 9 、 Z M 3 3 6 3 7 2 、 それらの薬学的に許容される塩又はそれらの任意の組み合わせを含む、あるいは

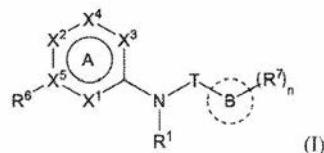
前記 1 つ又は複数の追加の治療薬は、 代謝拮抗剤 、 トポイソメラーゼ阻害剤 ( 例えは、 トポイソメラーゼ I I 阻害剤 、 トポイソメラーゼ I 阻害剤 ) 、 メチルトランスフェラーゼ

阻害剤（例えば、DNAメチル化阻害剤）、DNA低メチル化剤、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤、ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤（例えば、EZH2阻害剤、DOT1L阻害剤）、細胞分化剤、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、FLT3阻害剤）、抗アポトーシスタンパク質の阻害剤（例えば、BCL2阻害剤）、適応免疫応答タンパク質の阻害剤（例えば、CTL4-4阻害剤）、細胞表面受容体阻害剤（例えば、抗CD33 ADC）、スルファターゼ阻害剤（例えば、IDH1阻害剤又はIDH2阻害剤）、アルキル化剤、セリン/トレオニンプロテインキナーゼ阻害剤（例えば、PLK-1阻害剤、オーロラ阻害剤）、非受容体チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、BTK阻害剤）、免疫グロブリン様受容体阻害剤（例えば、抗KIR抗体）、ヘッジホッグ経路阻害剤、P-糖タンパク質阻害剤、免疫調節剤の阻害剤、受容体チロシンキナーゼ経路阻害剤（例えば、c-Kint阻害剤）、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤（例えば、CDK4/6阻害剤）、RAS経路阻害剤（例えば、ERK阻害剤、MEK1/2阻害剤又はBRAFV600E若しくはV600K阻害剤）、PI3K/Akt経路阻害剤（例えば、Akt阻害剤）、熱ショックタンパク質阻害剤（例えば、Hsp90阻害剤）、アミノペプチダーゼ阻害剤、JAK/Stat経路阻害剤（例えば、Jak2阻害剤）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項6】

前記EHMT2阻害剤は、式(I)：

## 【化201】



（式中、

環Aは、フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり；

X<sup>1</sup>は、原子価が許す限り、N、CR<sup>2</sup>又はNR<sup>2</sup>，であり；

X<sup>2</sup>は、原子価が許す限り、N、CR<sup>3</sup>又はNR<sup>3</sup>，であり；

X<sup>3</sup>は、原子価が許す限り、N、CR<sup>4</sup>又はNR<sup>4</sup>，であり；

X<sup>4</sup>は、N若しくはCR<sup>5</sup>であるか、又はX<sup>4</sup>は、環Aが、少なくとも1つのN原子を含む5員ヘテロアリールであるように不在であり；

X<sup>5</sup>は、原子価が許す限り、C又はNであり；

Bは、不在であるか、又はC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール並びにN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～12員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される環構造であり；

Bが存在する場合、Tは、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ若しくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシの1つ若しくは複数で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレンリンカー若しくはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレンリンカーであるか；又はBが不在である場合、Tは、Hであり、及びnは、0であるか；又はBが不在である場合、Tは、(R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであるか；又はBが不在である場合、T及びR<sup>1</sup>は、それらが結合されている原子と一緒に、それぞれ(R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>で任意選択的に置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル又は5～6員ヘテロアリールを任意選択的に形成し；

R<sup>1</sup>は、H又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>のそれぞれは、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシル及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、ハロ、OR<sup>a</sup>又はNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>の1つ又は複数で任意選択的に置換され

ており、ここで、 $R^a$  及び  $R^b$  のそれぞれは、独立に、H若しくは  $C_1 - C_6$  アルキルであるか、又は  $R^3$  は、-  $Q^1 - T^1$  であり、ここで、 $Q^1$  は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ若しくは  $C_1 - C_6$  アルコキシルの1つ若しくは複数で任意選択的に置換された  $C_1 - C_6$  アルキレンリンカー、 $C_2 - C_6$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2 - C_6$  アルキニレンリンカーであり、及び  $T^1$  は、H、ハロ、シアノ、 $NR^8R^9$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $OR^8$ 、 $OR^9$  又は  $R^S1$  であり、ここで、 $R^S1$  は、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、フェニル、N、O 及び S から選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキル又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、及び  $R^S1$  は、ハロ、 $C_1 - C_6$  アルキル、ヒドロキシル、オキソ、-  $C(O)R^9$ 、-  $SO_2R^8$ 、-  $SO_2N(R^8)_2$ 、-  $NR^8C(O)R^9$ 、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又は  $C_1 - C_6$  アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されているか；又は環Aが、少なくとも1つのN原子を含む5員ヘテロアリールである場合、 $R^4$  は、N、O 及び S から選択される1~4個のヘテロ原子を含むスピロ縮合4~12員ヘテロシクロアルキルであり；

$R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H又は  $C_1 - C_3$  アルキルであり； $R^5$  は、H、F、Br、シアノ、 $C_1 - C_6$  アルコキシル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、N  $NR^aR^b$ 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、N、O 及び S から選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 $OR^a$  又は  $NR^aR^b$  の1つ又は複数で任意選択的に置換された  $C_1 - C_6$  アルキル並びに4~12員ヘテロシクロアルキルで任意選択的に置換された  $C_2 - C_6$  アルキルからなる群から選択され；ここで、前記  $C_3 - C_8$  シクロアルキル又は4~12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、 $C(O)R^a$ 、 $OR^a$ 、 $NR^aR^b$ 、4~7員ヘテロシクロアルキル、-  $C_1 - C_6$  アルキレン-4~7員ヘテロシクロアルキル又はハロ、 $OR^a$  若しくは  $NR^aR^b$  の1つ若しくは複数で任意選択的に置換された  $C_1 - C_4$  アルキルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており、ここで、 $R^a$  及び  $R^b$  のそれぞれは、独立に、H又は  $C_1 - C_6$  アルキルであり；又は

$R^5$  及び  $R^3$  若しくは  $R^4$  の1つは、それらが結合されている原子と一緒に、フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリールを形成するか；又は  $R^5$  及び  $R^3$ 、若しくは  $R^4$  の1つは、それらが結合されている原子と一緒に、5員若しくは6員ヘテロアリールを形成し、ここで、形成されるフェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリールは、ハロ、 $C_1 - C_3$  アルキル、ヒドロキシル又は  $C_1 - C_3$  アルコキシルの1つ又複数で任意選択的に置換されており；

$R^6$  は、 $X^5$  がNであり、及び環Aが6員ヘテロアリールである場合に不在であるか；又は  $R^6$  は、-  $Q^1 - T^1$  であり、ここで、 $Q^1$  は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ若しくは  $C_1 - C_6$  アルコキシルの1つ若しくは複数で任意選択的に置換された  $C_1 - C_6$  アルキレンリンカー、 $C_2 - C_6$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2 - C_6$  アルキニレンリンカーであり、及び  $T^1$  は、H、ハロ、シアノ、 $NR^8R^9$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OR^8$ 、 $OR^9$  又は  $R^S1$  であり、ここで、 $R^S1$  は、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、フェニル、N、O 及び S から選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキル又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、及び  $R^S1$  は、ハロ、 $C_1 - C_6$  アルキル、ヒドロキシル、オキソ、-  $C(O)R^9$ 、-  $SO_2R^8$ 、-  $SO_2N(R^8)_2$ 、-  $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8R^9$  又は  $C_1 - C_6$  アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており；及び  $R^6$  は、 $NR^8C(O)NR^1R^2R^1R^3$  ではなく；又は

$R^6$  及び  $R^2$  若しくは  $R^3$  の1つは、それらが結合されている原子と一緒に、フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリールを形成するか；又は  $R^6$  及び  $R^2$ 、若しくは  $R^3$  の1つは、それらが結合されている原子と一緒に、5員若しくは6員ヘテロアリールを形成し、ここで、形成される前記フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリールは、ハロ、 $C_1 - C_3$  アルキル、ヒドロキシル、オキソ(=O)、 $C_1 - C_3$  アルコキシル又は-  $Q^1 - T^1$  の1つ又は複数で任意選択的に置換されており；

各 R<sup>7</sup> は、独立に、オキソ(=O)又は -Q<sup>2</sup>-T<sup>2</sup> であり、ここで、各 Q<sup>2</sup> は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、若しくは C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシルの1つ若しくは複数で任意選択的に置換された C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルケニレンリンカー若しくは C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキニレンリンカーであり、及び各 T<sup>2</sup> は、独立に、H、ハロ、シアノ、OR<sup>10</sup>、OR<sup>11</sup>、C(O)R<sup>11</sup>、NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>、5~10員ヘテロアリール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル又はN、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記5~10員ヘテロアリール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル又は4~12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>で任意選択的に置換された C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシル、オキソ、N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキル、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており、R<sup>x</sup>及びR<sup>y</sup>のそれぞれは、独立に、H又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルであり；及び R<sub>7</sub> は、H又はC(O)OR<sup>8</sup>ではなく；

各 R<sup>8</sup> は、独立に、H又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルであり；

各 R<sup>9</sup> は、独立に、-Q<sup>3</sup>-T<sup>3</sup> であり、ここで、Q<sup>3</sup> は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシルの1つ若しくは複数で任意選択的に置換された C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルケニレンリンカー若しくは C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキニレンリンカーであり、及び T<sup>3</sup> は、H、ハロ、OR<sup>12</sup>、OR<sup>13</sup>、NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、C(O)R<sup>13</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>又は R<sup>S2</sup> であり、ここで、R<sup>S2</sup> は、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> アリール、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキル又は5~10員ヘテロアリールであり、及び R<sup>S2</sup> は、1つ又は複数の -Q<sup>4</sup>-T<sup>4</sup> で任意選択的に置換されており、ここで、各 Q<sup>4</sup> は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> アルケニレンリンカー若しくは C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> アルキニレンリンカーであり、及び各 T<sup>4</sup> は、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> アリール、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、OR<sup>c</sup>、C(O)R<sup>c</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> 並びに NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup> からなる群から選択され、R<sup>c</sup>及びR<sup>d</sup>のそれぞれは、独立に、H又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルであるか；又は -Q<sup>4</sup>-T<sup>4</sup> は、オキソであり；又は

R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> は、それらが結合されている窒素原子と一緒に、1つ又は複数の -Q<sup>5</sup>-T<sup>5</sup> で任意選択的に置換されている、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、各 Q<sup>5</sup> は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> アルケニレンリンカー若しくは C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> アルキニレンリンカーであり、及び各 T<sup>5</sup> は、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> アリール、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、OR<sup>e</sup>、C(O)R<sup>e</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> 並びに NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup> からなる群から選択され、R<sup>e</sup>及びR<sup>f</sup>のそれぞれは、独立に、H又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルであるか；又は -Q<sup>5</sup>-T<sup>5</sup> は、オキソであり；

R<sup>10</sup> は、H及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルからなる群から選択され；

R<sup>11</sup> は、-Q<sup>6</sup>-T<sup>6</sup> であり、ここで、Q<sup>6</sup> は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ若しくは C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシルの1つ若しくは複数で任意選択的に置換された C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルケニレンリンカー若しくは C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキニレンリンカーであり、及び T<sup>6</sup> は、H、ハロ、OR<sup>g</sup>、NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>h</sup>、C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、C(O)R<sup>g</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup> 又は R<sup>S3</sup> であり、ここ

で、 $R^g$  及び  $R^h$  のそれぞれは、独立に、H、フェニル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル又は  $C_3 - C_8$  シクロアルキルで任意選択的に置換された  $C_1 - C_6$  アルキルであるか、又は  $R^g$  及び  $R^h$  は、それらが結合されている窒素原子と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し、及び  $R^S$  は、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、及び  $R^S$  は、1 つ又は複数の -  $Q^7 - T^7$  で任意選択的に置換されており、ここで、各  $Q^7$  は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1 - C_6$  アルコキシの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1 - C_3$  アルキレンリンカー、 $C_2 - C_3$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2 - C_3$  アルキニレンリンカーであり、及び各  $T^7$  は、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、 $OR^j$ 、 $C(O)R^j$ 、 $NR^jR^k$ 、 $C(O)NR^jR^k$ 、 $S(O)_2R^j$  並びに  $NR^jC(O)R^k$  からなる群から選択され、 $R^j$  及び  $R^k$  のそれぞれは、独立に、H 又は 1 つ若しくは複数のハロで任意選択的に置換された  $C_1 - C_6$  アルキルであるか；又は -  $Q^7 - T^7$  は、オキソであり；又は

$R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それらが結合されている窒素原子と一緒に、ハロ、 $C_1 - C_6$  アルキル、ヒドロキシル若しくは  $C_1 - C_6$  アルコキシの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換されている、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

$R^{12}$  は、H 又は  $C_1 - C_6$  アルキルであり；

$R^{13}$  は、それぞれ 1 つ又は複数の -  $Q^8 - T^8$  で任意選択的に置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、ここで、各  $Q^8$  は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1 - C_6$  アルコキシの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1 - C_3$  アルキレンリンカー、 $C_2 - C_3$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2 - C_3$  アルキニレンリンカーであり、及び各  $T^8$  は、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル並びに 5 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から選択されるか；又は -  $Q^8 - T^8$  は、オキソであり；及び

$n$  は、0、1、2、3 又は 4 である)

の化合物若しくはその互変異性体又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩であり、ただし、前記式 (I) の化合物は、

2 - シクロヘキシル - 6 - メトキシ - N - [ 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 7 - [ 3 - ( 1 - ピロリジニル ) プロポキシ ] - 4 - キナゾリンアミン；

$N - ( 1 - \text{イソプロピルピペリジン} - 4 - \text{イル} ) - 6 - \text{メトキシ} - 2 - ( 4 - \text{メチル} - 1, 4 - \text{ジアゼパン} - 1 - \text{イル} ) - 7 - ( 3 - ( \text{ピペリジン} - 1 - \text{イル} ) \text{プロポキシ} ) \text{キナゾリン} - 4 - \text{アミン} ;$

2 - ( 4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) - N - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) - 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - アミン；又は

2 - ( 4 - イソプロピル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - N - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) - 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - アミン

ではない、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項 7】

(1) 前記 E H M T 2 阻害剤は、

4 - ( ( 2 - ( ( 1 - アセチルインドリン - 6 - イル ) アミノ ) - 6 - ( トリフルオ

ロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゼンスルホンアミド；  
 5-ブロモ-N<sup>4</sup>-(4-フルオロフェニル)-N<sup>2</sup>-(4-メトキシ-3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン；  
 N<sup>2</sup>-(4-メトキシ-3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-N<sup>4</sup>-(5-(tert-ペンチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン；  
 4-((2,4-ジクロロ-5-メトキシフェニル)アミノ)-2-((3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；  
 N-(ナフタレン-2-イル)-2-(ピペリジン-1-イルメトキシ)ピリミジン-4-アミン；  
 N-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)ピリミジン-4-アミン；  
 N-((4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ベンズアミド；  
 N-(2-((2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)ベンズアミド；及び  
 2-(ヘキサヒドロ-4-メチル-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)-6,7-ジメトキシ-N-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-4-キナゾリンアミン

からなる群から選択される化合物ではなく；

(2) Tが結合であり、Bが置換フェニルであり、及びR<sup>6</sup>がNR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>であり、ここで、R<sup>9</sup>が-Q<sup>3</sup>-R<sup>S</sup><sup>2</sup>であり、及びR<sup>S</sup><sup>2</sup>が、任意選択的に置換された4~7員ヘテロシクロアルキル又は5~6員ヘテロアリールである場合、Bは、(i)-Q<sup>2</sup>-OR<sup>1</sup><sup>1</sup>(ここで、R<sup>1</sup><sup>1</sup>は、-Q<sup>6</sup>-R<sup>S</sup><sup>3</sup>であり、及びQ<sup>6</sup>は、任意選択的に置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレンリンカー又はC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレンリンカーである)及び(ii)-Q<sup>2</sup>-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>R<sup>1</sup><sup>1</sup>(ここで、R<sup>1</sup><sup>1</sup>は、-Q<sup>6</sup>-R<sup>S</sup><sup>3</sup>である)から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換されており；

(3) Tが結合であり、及びBが、任意選択的に置換されたフェニルである場合、R<sup>6</sup>は、OR<sup>9</sup>又はNR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>ではなく、ここで、R<sup>9</sup>は、任意選択的に置換されたナフチルであり；

(4) Tが結合であり、及びBが、任意選択的に置換されたフェニル、ナフチル、インダニル又は1,2,3,4-テトラヒドロナフチルである場合、R<sup>6</sup>は、NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>ではなく、ここで、R<sup>9</sup>は、任意選択的に置換されたフェニル、ナフチル、インダニル又は1,2,3,4-テトラヒドロナフチルであり；

(5) Tが結合であり、及びBが、任意選択的に置換されたフェニル又はチアゾリルである場合、R<sup>6</sup>は、任意選択的に置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル又はNR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>ではなく、ここで、R<sup>9</sup>は、任意選択的に置換されたイミダゾリル又は6~10員ヘテロアリールであり；又は

(6) TがC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンリンカーであり、及びBが不在であるか、又は任意選択的に置換されたC<sub>6</sub>-C<sub>1</sub><sub>0</sub>アリール若しくは4~12員ヘテロシクロアルキルである場合又はTが結合であり、及びBが、任意選択的に置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>1</sub><sub>0</sub>シクロアルキル若しくは4~12員ヘテロシクロアルキルである場合、R<sup>6</sup>は、NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>1</sup><sub>3</sub>ではなく；

(7) X<sup>1</sup>及びX<sup>3</sup>がNであり、X<sup>2</sup>がCR<sup>3</sup>であり、X<sup>4</sup>がCR<sup>5</sup>であり、X<sup>5</sup>がCであり、R<sup>5</sup>が、1つ又は複数のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルで任意選択的に置換された4~12員ヘテロシクロアルキルであり、且つR<sup>6</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合されている原子と一緒に、任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシルの1つ又は複数で置換されているフェニルを形成する場合、Bは、不在、C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub><sub>0</sub>アリール、C<sub>3</sub>-C<sub>1</sub><sub>0</sub>シクロアル

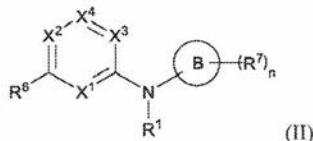
キル又は5～10員ヘテロアリールであり、又は

(8)  $X^2$  及び  $X^3$  がNであり、 $X^1$  がCR<sup>2</sup>であり、 $X^4$  がCR<sup>5</sup>であり、 $X^5$  がCであり、R<sup>5</sup> がC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル又は4～12員ヘテロシクロアルキルであり、それが1つ又は複数のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルで任意選択的に置換されており、且つR<sup>6</sup> 及びR<sup>2</sup> が、それらが結合されている原子と一緒に、任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシリルの1つ又は複数で置換されているフェニルを形成する場合、Bは、不在、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル又は5～10員ヘテロアリールである、請求項1～6のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項8】

前記EHMT2阻害剤は、式(I)：

【化202】



(式中、

環Bは、フェニル又はピリジルであり、

$X^1$  及び  $X^2$  の1つ又は両方は、Nである一方、 $X^3$  は、CR<sup>4</sup>であり、及び  $X^4$  は、CR<sup>5</sup>であるか、又は  $X^1$  及び  $X^3$  の1つ又は両方は、Nである一方、 $X^2$  は、CR<sup>3</sup>であり、 $X^4$  は、CR<sup>5</sup>であり；及び

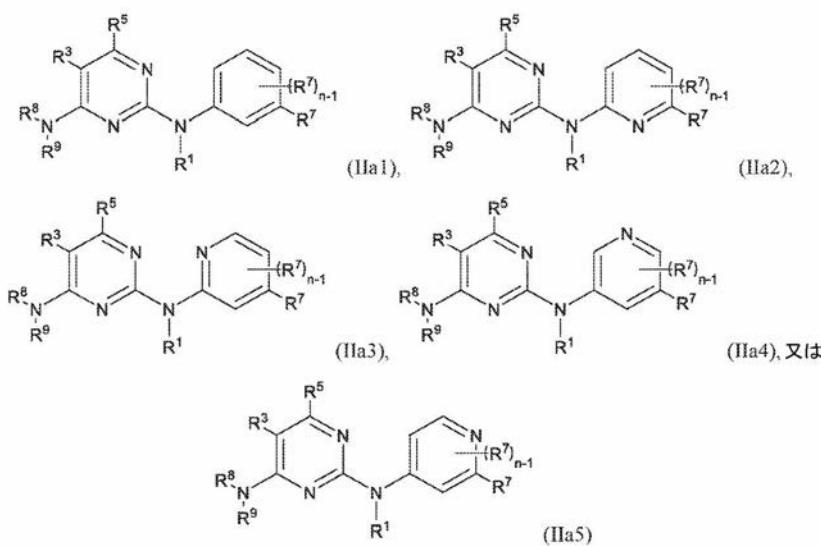
nは、1、2又は3である)

の化合物である、請求項1～6のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項9】

前記EHMT2阻害剤は、式(Ia1)、(Ia2)、(Ia3)、(Ia4)又は(Ia5)：

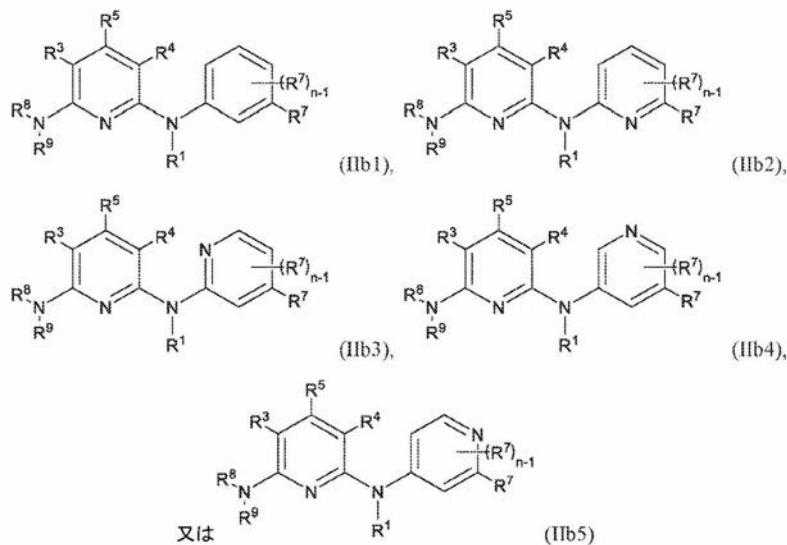
【化203】



の化合物である；あるいは

前記EHMT2阻害剤は、式(Ib1)、(Ib2)、(Ib3)、(Ib4)又は(Ib5)：

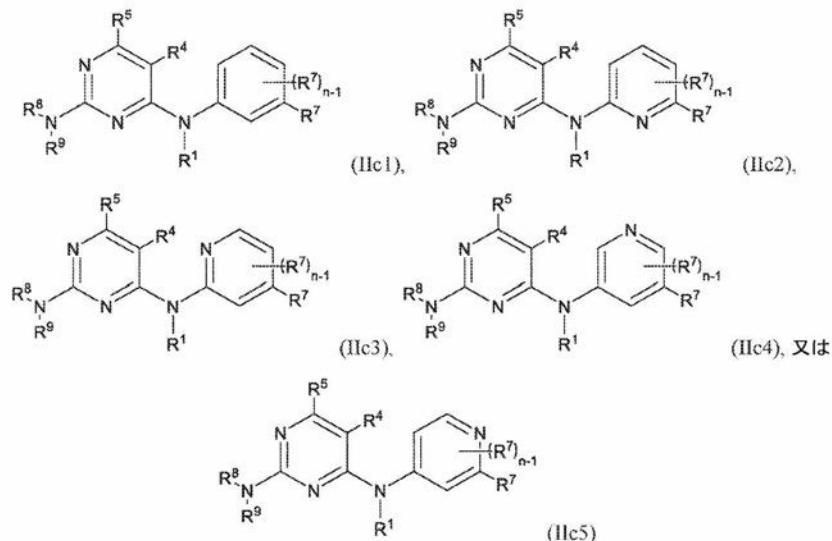
## 【化 2 0 4】



の化合物である；あるいは

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (IIc1)、(IIc2)、(IIc3)、(IIc4)  
 ) 又は (IIc5) :

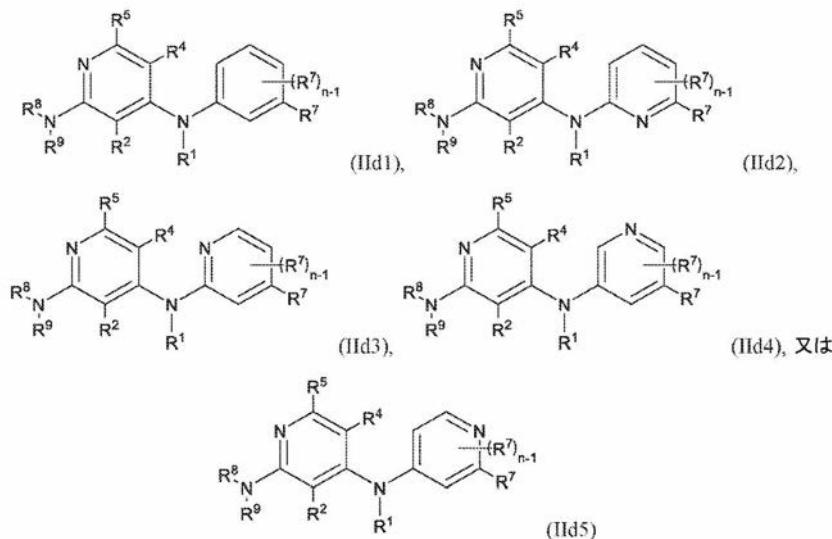
## 【化 2 0 5】



の化合物である；あるいは

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (IId1)、(IId2)、(IId3)、(IId4)  
 ) 又は (IId5) :

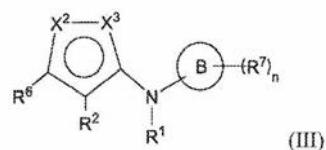
## 【化206】



の化合物である；あるいは

前記E H M T 2 阻害剤は、式(IIII)：

## 【化207】



(式中、

環Bは、フェニル又はピリジルであり、

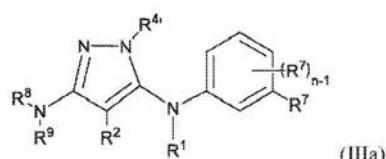
$X^2$ 及び $X^3$ の少なくとも1つは、Nであり；及び

nは、1又は2である)

の化合物である；あるいは

前記E H M T 2 阻害剤は、式(IIIIa)：

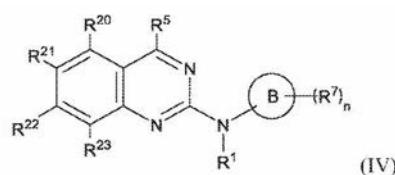
## 【化208】



の化合物である；あるいは

前記E H M T 2 阻害剤は、式(IV)：

## 【化209】



(式中、

環Bは、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルであり；

R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>のそれぞれは、独立に、H、八口、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アル

キル、ヒドロキシリル又はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシリルであり；及び

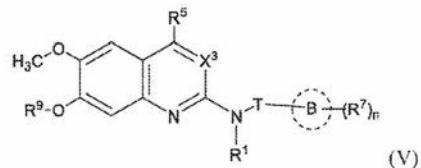
nは、1又は2である)

の化合物である、請求項1～6のいずれか一項に記載の組み合せ物。

## 【請求項 10】

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (V) :

## 【化 2 1 3】



(式中、

環 B は、不在であるか、又は C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルであり；

X<sup>3</sup> は、N 又は C R<sup>4</sup> であり、ここで、R<sup>4</sup> は、H 又は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；

R<sup>1</sup> は、H 又は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；又は

B が不在である場合、T 及び R<sup>1</sup> は、それらが結合されている原子と一緒に、それぞれ (R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> で任意選択的に置換されている 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル又は 5 ~ 6 員ヘテロアリールを任意選択的に形成するか；又は B が不在である場合、T は、H であり、及び n は、0 であり；

各 R<sup>7</sup> は、独立に、オキソ (=O) 又は -Q<sup>2</sup> - T<sup>2</sup> であり、ここで、各 Q<sup>2</sup> は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、若しくは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシルの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンリンカー、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレンリンカー若しくは C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニレンリンカーであり、及び各 T<sup>2</sup> は、独立に、H、ハロ、OR<sup>10</sup>、OR<sup>11</sup>、C(O)R<sup>1</sup>、NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル又は N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル又は 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシル、オキソ、N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシルの 1 つ又は複数で任意選択的に置換されており、R<sup>x</sup> 及び R<sup>y</sup> のそれぞれは、独立に、H 又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；及び R<sub>7</sub> は、H 又は C(O)OR<sup>8</sup> ではなく；

R<sup>5</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル並びに N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル及び 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルは、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン - 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル又はハロ若しくは OR<sup>a</sup> の 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの 1 つ又は複数で任意選択的に置換されており；

R<sup>9</sup> は、-Q<sup>3</sup> - T<sup>3</sup> であり、ここで、Q<sup>3</sup> は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシルの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンリンカー、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレンリンカー若しくは C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニレンリンカーであり、及び T<sup>3</sup> は、1 つ又は複数の -Q<sup>4</sup> - T<sup>4</sup> で任意選択的に置換されている、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、各 Q<sup>4</sup> は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキレンリンカー、C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニレンリンカー若しくは C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキニレンリンカーであり、及び各 T<sup>4</sup> は、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、OR<sup>c</sup>、C(O)R<sup>c</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> 並びに NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup> からなる群から選択され、R<sup>c</sup> 及び R<sup>d</sup> のそれぞれは、独立に、H 又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであるか；又は -Q<sup>4</sup> - T<sup>4</sup> は、オキソであり；及び

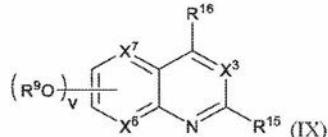
nは、0、1又は2である)

の化合物である、請求項1～6のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項11】

前記EHT2阻害剤は、(IX)：

【化219】



(式中、

X<sup>6</sup>は、N又はCHであり；

X<sup>7</sup>は、N又はCHであり；

X<sup>3</sup>は、N又はCR<sup>4</sup>であり；

R<sup>4</sup>は、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール及びC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>Cアルキルからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシル及びC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルは、ハロ、OR<sup>a</sup>又はNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>の1つ又は複数で任意選択的に置換されており、ここで、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>のそれぞれは、独立に、H又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり；

各R<sup>9</sup>は、独立に、-Q<sup>3</sup>-T<sup>3</sup>であり、ここで、Q<sup>3</sup>は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ若しくは複数で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニレンリンカー若しくはC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニレンリンカーであり、及びT<sup>3</sup>は、H、ハロ、OR<sup>1</sup><sup>2</sup>、OR<sup>1</sup><sup>3</sup>、NR<sup>1</sup><sup>2</sup>R<sup>1</sup><sup>3</sup>、NR<sup>1</sup><sup>2</sup>C(O)R<sup>1</sup><sup>3</sup>、C(O)NR<sup>1</sup><sup>2</sup>R<sup>1</sup><sup>3</sup>、C(O)R<sup>1</sup><sup>3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup><sup>3</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup><sup>2</sup>R<sup>1</sup><sup>3</sup>又はR<sup>S</sup><sup>2</sup>であり、ここで、R<sup>S</sup><sup>2</sup>は、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～12員ヘテロシクロアルキル又は5～10員ヘテロアリールであり、及びR<sup>S</sup><sup>2</sup>は、1つ又は複数の-Q<sup>4</sup>-T<sup>4</sup>で任意選択的に置換されており、ここで、各Q<sup>4</sup>は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>アルケニレンリンカー若しくはC<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>アルキニレンリンカーであり、及び各T<sup>4</sup>は、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、OR<sup>c</sup>、C(O)R<sup>c</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>並びにNR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>からなる群から選択され、R<sup>c</sup>及びR<sup>d</sup>のそれぞれは、独立に、H又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであるか；又は-Q<sup>4</sup>-T<sup>4</sup>は、オキソであり；又は

R<sup>1</sup><sup>2</sup>は、H又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>1</sup><sup>3</sup>は、それぞれ1つ又は複数の-Q<sup>8</sup>-T<sup>8</sup>で任意選択的に置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～12員ヘテロシクロアルキル又は5～10員ヘテロアリールであり、ここで、各Q<sup>8</sup>は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>アルケニレンリンカー若しくはC<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>アルキニレンリンカーであり、及び各T<sup>8</sup>は、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル並びに5～6員ヘテロアリールからなる群から選択されるか；又は-Q<sup>8</sup>-T<sup>8</sup>は、オキソであり；

R<sup>1</sup><sup>5</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、NHR<sup>1</sup><sup>7</sup>、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～12員ヘテロ

シクロアルキル又は5～10員ヘテロアリールであり、ここで、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールのそれぞれは、1つ又は複数の-Q<sup>9</sup>～T<sup>9</sup>で任意選択的に置換されており、ここで、各Q<sup>9</sup>は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>アルケニレンリンカー若しくはC<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>アルキニレンリンカーであり、及び各T<sup>9</sup>は、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル並びに5～6員ヘテロアリールからなる群から選択されるか；又は-Q<sup>9</sup>～T<sup>9</sup>は、オキソであり；

R<sup>16</sup>は、それぞれ1つ又は複数の-Q<sup>10</sup>～T<sup>10</sup>で任意選択的に置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～12員ヘテロシクロアルキル又は5～10員ヘテロアリールであり、ここで、各Q<sup>10</sup>は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>アルケニレンリンカー若しくはC<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>アルキニレンリンカーであり、及び各T<sup>10</sup>は、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル並びに5～6員ヘテロアリールからなる群から選択されるか；又は-Q<sup>10</sup>～T<sup>10</sup>は、オキソであり；

R<sup>17</sup>は、H又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり；及び

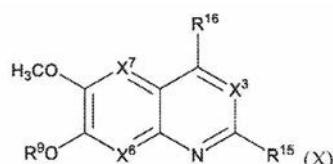
vは、0、1又は2である)

の化合物若しくはその互変異性体又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩である、請求項1～6のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項12】

前記E H M T 2 阻害剤は、式(X)：

【化220】



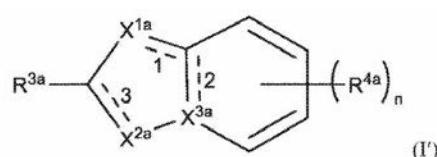
(式中、X<sup>3</sup>は、N又はCR<sup>4</sup>であり、ここで、R<sup>4</sup>は、H、ハロ及びシアノからなる群から選択される)

の化合物である、請求項1～6のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項13】

前記E H M T 2 阻害剤は、式(I')：

【化222】



(式中、

X<sup>1a</sup>は、

【化223】

-----

が単結合である場合、O、S、CR<sup>1a</sup>R<sup>11a</sup>又はNR<sup>1a</sup>であるか、又はX<sup>1a</sup>は

## 【化224】

1

が二重結合である場合、Nであり；

X<sup>2-a</sup>は、

## 【化225】

3が二重結合である場合、N又はCR<sup>2-a</sup>であるか、又はX<sup>2-a</sup>は、

## 【化226】

3が単結合である場合、NR<sup>2-a</sup>であり；X<sup>3-a</sup>は、N又はCであり；X<sup>3-a</sup>がNである場合、

## 【化227】

1

は、二重結合であり、且つ

## 【化228】

2は、単結合であり、及びX<sup>3-a</sup>がCである場合、

## 【化229】

1

は、単重結合であり、且つ

## 【化230】

2

は、二重結合であり；

R<sup>1-a</sup>、R<sup>2-a</sup>及びR<sup>1-1-a</sup>のそれぞれは、独立に、-Q<sup>1-a</sup>-T<sup>1-a</sup>であり、ここで、各Q<sup>1-a</sup>は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ若しくは複数で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレンリンカー若しくはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレンリンカーであり、及び各T<sup>1-a</sup>は、独立に、H、ハロ、シアノ、NR<sup>5-a</sup>R<sup>6-a</sup>、C(O)NR<sup>5-a</sup>R<sup>6-a</sup>、-OC(O)NR<sup>5-a</sup>R<sup>6-a</sup>、C(O)OR<sup>5-a</sup>、-OC(O)R<sup>5-a</sup>、C(O)R<sup>5-a</sup>、-NR<sup>5-a</sup>C(O)R<sup>6-a</sup>、-NR<sup>5-a</sup>C(O)OR<sup>6-a</sup>、OR<sup>5-a</sup>又はRS<sup>1-a</sup>であり、ここで、RS<sup>1-a</sup>は、C<sub>3</sub>-C<sub>1-2</sub>シクロアルキル、フェニル、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキル又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、及びRS<sup>1-a</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシル、オキソ、-C(O)R<sup>6-a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5-a</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>5-a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>5-a</sup>C(O)R<sup>6-a</sup>、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており；又は

R<sup>1-a</sup>及びR<sup>1-1-a</sup>は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、C<sub>3</sub>-C<sub>1-2</sub>シクロアルキル又はN、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記C<sub>3</sub>-C<sub>1-2</sub>シクロアルキル又は4~12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており；

$R^{1a'}$  及び  $R^{2a'}$  のそれぞれは、独立に、 $-Q^{2a}-T^{2a}$  であり、ここで、 $Q^{2a}$  は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1-C_6$  アルコキシルの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された  $C_1-C_6$  アルキレンリンカー、 $C_2-C_6$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2-C_6$  アルキニレンリンカーであり、及び  $T^{2a}$  は、H、ハロ、シアノ又は  $R^{52a}$  であり、ここで、 $R^{52a}$  は、 $C_3-C_{12}$  シクロアルキル、フェニル、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールであり、及び  $R^{52a}$  は、ハロ、 $C_1-C_6$  アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-SO_2R^{5a}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})_2$ 、 $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$ 、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又は  $C_1-C_6$  アルコキシルの 1 つ又は複数で任意選択的に置換されており；

$R^{3a}$  は、H、 $NR^{a a}R^{b a}$ 、 $OR^{a a}$  又は  $R^{54a}$  であり、ここで、 $R^{54a}$  は、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、 $C_3-C_{12}$  シクロアルキル、フェニル、5 員若しくは 6 員ヘテロアリール又は N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $R^{a a}$  及び  $R^{b a}$  のそれぞれは、独立に、H 若しくは  $R^{55a}$  であるか、又は  $R^{a a}$  及び  $R^{b a}$  は、それらが結合されている窒素原子と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、 $R^{55a}$  は、 $C_1-C_6$  アルキル、フェニル、5 員若しくは 6 員ヘテロアリール又は N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、 $R^{54a}$ 、 $R^{55a}$  並びに  $R^{a a}$  及び  $R^{b a}$  によって形成される前記ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、独立に、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、CN、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシル、 $C_3-C_{12}$  シクロアルキル、フェニル、5 員若しくは 6 員ヘテロアリール又は N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルの 1 つ又は複数で任意選択的に置換されており、又は代わりに；

$R^{3a}$  並びに  $R^{1a'}$ 、 $R^{2a'}$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$  及び  $R^{11a}$  の 1 つは、それらが結合されている原子と一緒に、ハロ、 $C_1-C_3$  アルキル、ヒドロキシル又は  $C_1-C_3$  アルコキシルの 1 つ又は複数で任意選択的に置換されている 5 員又は 6 員ヘテロアリールを形成し；又は

$R^{3a}$  は、オキソであり、及び

【化 2 3 1】

3

は、単結合であり；

各  $R^{4a}$  は、独立に、 $-Q^{3a}-T^{3a}$  であり、ここで、各  $Q^{3a}$  は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、若しくは  $C_1-C_6$  アルコキシルの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された  $C_1-C_6$  アルキレンリンカー、 $C_2-C_6$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2-C_6$  アルキニレンリンカーであり、及び各  $T^{3a}$  は、独立に、H、ハロ、シアノ、 $OR^{7a}$ 、 $OR^{8a}$ 、 $C(O)R^{8a}$ 、 $NR^{7a}R^{8a}$ 、 $C(O)NR^{7a}R^{8a}$ 、 $NR^{7a}C(O)R^{8a}$ 、 $C_6-C_{10}$  アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_3-C_{12}$  シクロアルキル又は N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、前記  $C_6-C_{10}$  アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_3-C_{12}$  シクロアルキル又は 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $-SO_2R^{5a}$ 、 $C_1-C_6$  アルコキシル又は  $NR^{5a}R^{6a}$  の 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された  $C_1-C_6$  アルキルの 1 つ又は複数で任意選択的に置換されており；

$R^{5a}$ 、 $R^{6a}$  及び  $R^{7a}$  のそれぞれは、独立に、H 又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又は  $C_1-C_6$  アルコキシルの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された  $C_1-C_6$  アルキルであり；

$R^{8a}$  は、 $-Q^{4a}-T^{4a}$  であり、ここで、 $Q^{4a}$  は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは $C_1-C_6$  アルコキシルの1つ若しくは複数で任意選択的に置換された $C_1-C_6$  アルキレンリンカー、 $C_2-C_6$  アルケニレンリンカー若しくは $C_2-C_6$  アルキニレンリンカーであり、及び $T^{4a}$  は、H、ハロ又は $R^{53a}$  であり、ここで、 $R^{53a}$  は、 $C_3-C_{12}$  シクロアルキル、 $C_6-C_{10}$  アリール、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキル又は5~10員ヘテロアリールであり、及び $R^{53a}$  は、1つ又は複数の $-Q^{5a}-T^{5a}$  で任意選択的に置換されており、ここで、各 $Q^{5a}$  は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは $C_1-C_6$  アルコキシの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された $C_1-C_3$  アルキレンリンカー、 $C_2-C_3$  アルケニレンリンカー若しくは $C_2-C_3$  アルキニレンリンカーであり、及び各 $T^{5a}$  は、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_3-C_{12}$  シクロアルキル、 $C_6-C_{10}$  アリール、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、 $OR^{ca}$ 、 $C(O)R^{ca}$ 、 $NR^{ca}R^{da}$ 、 $C(O)NR^{ca}R^{da}$ 、 $S(O)_2R^{ca}$ 並びに $NR^{ca}C(O)R^{da}$ からなる群から選択され、 $R^{ca}$  及び $R^{da}$  のそれぞれは、独立に、H又は1つ若しくは複数のハロで任意選択的に置換された $C_1-C_6$  アルキルであるか；又は $-Q^{5a}-T^{5a}$  は、オキソであり；及び

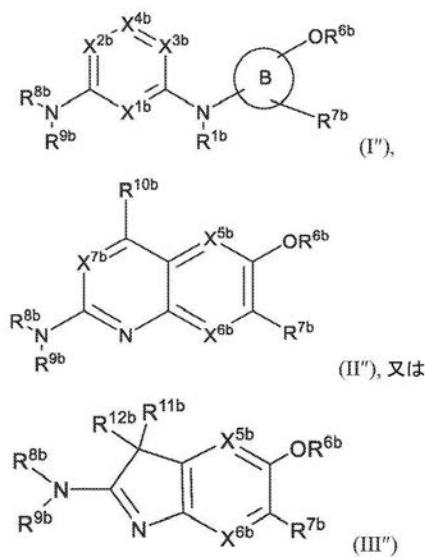
(nは1、2、3又は4である)

の化合物若しくはその互変異性体又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩である、請求項1~6のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項1~4】

前記E HMT 2阻害剤は、式(I'')<sup>a</sup>、(II'')<sup>a</sup>又は(III'')<sup>a</sup>：

【化232】



(式中、

$X^{1b}$  は、N又は $CR^{2b}$  であり；

$X^{2b}$  は、N又は $CR^{3b}$  であり；

$X^{3b}$  は、N又は $CR^{4b}$  であり；

$X^{4b}$  は、N又は $CR^{5b}$  であり；

$X^{5b}$ 、 $X^{6b}$  及び $X^{7b}$  のそれぞれは、独立に、N又は $CH$  であり；

Bは、 $C_6-C_{10}$  アリール又は5~10員ヘテロアリールであり；

$R^{1b}$  は、H又は $C_1-C_4$  アルキルであり；

$R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4b}$  及び $R^{5b}$  のそれぞれは、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1-C_6$  アルコキシル、 $C_6-C_{10}$  アリール、 $OH$ 、 $NR^{ab}R^{bb}$ 、 $C(O)NR^{ab}R^{bb}$ 、 $NR^{ab}C(O)R^{bb}$ 、 $C(O)OR^{ab}$ 、 $OC(O)R^{ab}$ 、 $OC(O)NR^{ab}R^{bb}$ 、 $NR^{ab}C(O)OR^{bb}$ 、 $C_3-C_8$  シクロアルキル、4~7員ヘテロシ

クロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル及びC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニルからなる群から選択され、ここで、前記C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル及びC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニルは、それぞれハロ、OR<sup>a b</sup>又はNR<sup>a b</sup>R<sup>b b</sup>の1つ又は複数で任意選択的に置換されており、ここで、R<sup>a b</sup>及びR<sup>b b</sup>のそれぞれは、独立に、H又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>6 b</sup>は、-Q<sup>1 b</sup>-T<sup>1 b</sup>であり、ここで、Q<sup>1 b</sup>は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニレンリンカー若しくはC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニレンリンカーであり、及びT<sup>1 b</sup>は、H、ハロ、シアノ又はR<sup>S 1 b</sup>であり、ここで、R<sup>S 1 b</sup>は、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、フェニル、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～12員ヘテロシクロアルキル又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、及びR<sup>S 1 b</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、ヒドロキシル、オキソ、-C(O)R<sup>c b</sup>、-C(O)OR<sup>c b</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c b</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>c b</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>c b</sup>C(O)R<sup>d b</sup>、-C(O)NR<sup>c b</sup>R<sup>d b</sup>、-NR<sup>c b</sup>C(O)OR<sup>d b</sup>、-OC(O)NR<sup>c b</sup>R<sup>d b</sup>、NR<sup>c b</sup>R<sup>d b</sup>又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており、ここで、R<sup>c b</sup>及びR<sup>d b</sup>のそれぞれは、独立に、H又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>7 b</sup>は、-Q<sup>2 b</sup>-T<sup>2 b</sup>であり、ここで、Q<sup>2 b</sup>は、結合、C(O)NR<sup>e b</sup>又はNR<sup>e b</sup>C(O)であり、R<sup>e b</sup>は、H又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり、及びT<sup>2 b</sup>は、5～10員ヘテロアリール又は4～12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記5～10員ヘテロアリール又は4～12員ヘテロシクロアルキルは、1つ又は複数の-Q<sup>3 b</sup>-T<sup>3 b</sup>で任意選択的に置換されており、ここで、各Q<sup>3 b</sup>は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキレンリンカーであり、及び各T<sup>3 b</sup>は、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、OR<sup>f b</sup>、C(O)R<sup>f b</sup>、C(O)OR<sup>f b</sup>、OC(O)R<sup>f b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>f b</sup>、NR<sup>f b</sup>R<sup>g b</sup>、OC(O)NR<sup>f b</sup>R<sup>g b</sup>、NR<sup>f b</sup>C(O)OR<sup>g b</sup>、C(O)NR<sup>f b</sup>R<sup>g b</sup>並びにNR<sup>f b</sup>C(O)R<sup>g b</sup>からなる群から選択され、R<sup>f b</sup>及びR<sup>g b</sup>のそれぞれは、独立に、H又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、前記C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、4～7員ヘテロシクロアルキル又は5～6員ヘテロアリールは、1つ又は複数のハロ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシで任意選択的に置換されているか；又は-Q<sup>3 b</sup>-T<sup>3 b</sup>は、オキソであり；

R<sup>8 b</sup>は、H又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>9 b</sup>は、-Q<sup>4 b</sup>-T<sup>4 b</sup>であり、ここで、Q<sup>4 b</sup>は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニレンリンカー若しくはC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニレンリンカーであり、及びT<sup>4 b</sup>は、H、ハロ、OR<sup>h b</sup>、NR<sup>h b</sup>R<sup>i b</sup>、NR<sup>h b</sup>C(O)R<sup>i b</sup>、C(O)NR<sup>h b</sup>R<sup>i b</sup>、C(O)R<sup>h b</sup>、C(O)OR<sup>h b</sup>、NR<sup>h b</sup>C(O)OR<sup>i b</sup>、OC(O)NR<sup>h b</sup>R<sup>i b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>h b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>h b</sup>R<sup>i b</sup>又はR<sup>S 2 b</sup>であり、ここで、R<sup>h b</sup>及びR<sup>i b</sup>のそれぞれは、独立に、H又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり、及びR<sup>S 2 b</sup>は、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～12員ヘテロシクロアルキル又は5～10員ヘテロアリールであり、及びR<sup>S 2 b</sup>は、1つ又は複数の-Q<sup>5 b</sup>-T<sup>5 b</sup>で任意選択的に置換されており、ここで、各Q<sup>5 b</sup>は、独立

に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキレンリンカーであり、及び各T<sup>5b</sup>は、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、OR<sup>j b</sup>、C(O)R<sup>j b</sup>、C(O)OR<sup>j b</sup>、OC(O)R<sup>j b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>j b</sup>、NR<sup>j b</sup>R<sup>k b</sup>、OC(O)NR<sup>j b</sup>R<sup>k b</sup>、NR<sup>j b</sup>C(O)OR<sup>k b</sup>、C(O)NR<sup>j b</sup>R<sup>k b</sup>並びにNR<sup>j b</sup>C(O)R<sup>k b</sup>からなる群から選択され、R<sup>j b</sup>及びR<sup>k b</sup>のそれぞれは、独立に、H又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであるか；又は-Q<sup>5b</sup>-T<sup>5b</sup>は、オキソであり；

R<sup>10b</sup>は、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルであり、前記4~12員ヘテロシクロアルキルは、1つ又は複数のハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニル又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシで任意選択的に置換されており；及び

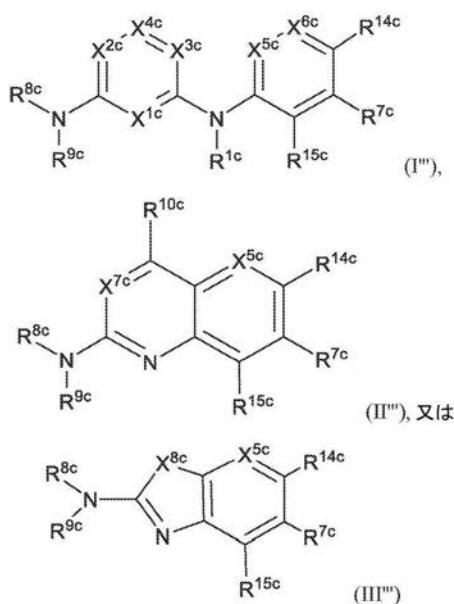
R<sup>11b</sup>及びR<sup>12b</sup>は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキル又はN、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキル又は4~12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニル、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されている)

の化合物若しくはその互変異性体又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩である、請求項1~6のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項15】

前記E H M T 2 阻害剤は、式(I'')'、(II'')'又は(III'')'：

#### 【化244】



(式中、

X<sup>1c</sup>は、N又はCR<sup>2c</sup>であり；

X<sup>2c</sup>は、N又はCR<sup>3c</sup>であり；

X<sup>3c</sup>は、N又はCR<sup>4c</sup>であり；

X<sup>4c</sup>は、N又はCR<sup>5c</sup>であり；

X<sup>5c</sup>、X<sup>6c</sup>及びX<sup>7c</sup>のそれぞれは、独立に、N又はCHであり；

X<sup>8c</sup>は、NR<sup>13c</sup>又はCR<sup>11c</sup>R<sup>12c</sup>であり；

R<sup>1c</sup>は、H又はC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルであり；

$R^{2c}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{4c}$ 及び $R^{5c}$ のそれぞれは、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシル、 $C_6$ - $C_{10}$ アリール、OH、 $NR^{ac}R^{bc}$ 、 $C(O)NR^{ac}R^{bc}$ 、 $NR^{ac}C(O)R^{bc}$ 、 $C(O)OR^{ac}$ 、 $OC(O)R^{ac}$ 、 $OC(O)NR^{ac}R^{bc}$ 、 $NR^{ac}C(O)OR^{bc}$ 、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル及び $C_2$ - $C_6$ アルキニルからなる群から選択され、ここで、前記 $C_6$ - $C_{10}$ アリール、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシル、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル及び $C_2$ - $C_6$ アルキニルは、それぞれハロ、OR<sup>ac</sup>又は $NR^{ac}R^{bc}$ の1つ又は複数で任意選択的に置換されており、ここで、 $R^{ac}$ 及び $R^{bc}$ のそれぞれは、独立に、H又は $C_1$ - $C_6$ アルキルであり；

$R^{6c}$ は、- $Q^{1c}$ - $T^{1c}$ であり、ここで、 $Q^{1c}$ は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ若しくは $C_1$ - $C_6$ アルコキシルの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された $C_1$ - $C_6$ アルキレンリンカー、 $C_2$ - $C_6$ アルケニレンリンカー若しくは $C_2$ - $C_6$ アルキニレンリンカーであり、及び $T^{1c}$ は、H、ハロ、シアノ又は $R^{S1c}$ であり、ここで、 $R^{S1c}$ は、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、フェニル、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキル又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、及び $R^{S1c}$ は、ハロ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_2$ - $C_6$ アルキニル、ヒドロキシル、オキソ、- $C(O)R^{cc}$ 、- $C(O)OR^{cc}$ 、- $SO_2R^{cc}$ 、- $SO_2N(R^{cc})_2$ 、- $NR^{cc}C(O)R^{dd}$ 、- $C(O)NR^{cc}R^{dd}$ 、- $NR^{cc}C(O)OR^{dd}$ 、- $OC(O)NR^{cc}R^{dd}$ 、 $NR^{cc}R^{dd}$ 又は $C_1$ - $C_6$ アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており、ここで、 $R^{cc}$ 及び $R^{dd}$ のそれぞれは、独立に、H又は $C_1$ - $C_6$ アルキルであり；

$R^{7c}$ は、- $Q^{2c}$ - $T^{2c}$ であり、ここで、 $Q^{2c}$ は、結合、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノの1つ又は複数で任意選択的に置換された $C_1$ - $C_6$ アルキレンリンカー、 $C_2$ - $C_6$ アルケニレンリンカー若しくは $C_2$ - $C_6$ アルキニレンリンカーであり、及び $T^{2c}$ は、H、ハロ、シアノ、 $OR^{ec}$ 、 $OR^{fc}$ 、 $C(O)R^{fc}$ 、 $NR^{ec}R^{fc}$ 、 $C(O)NR^{ec}R^{fc}$ 、 $NR^{ec}C(O)R^{fc}$ 、 $C_6$ - $C_{10}$ アリール、5~10員ヘテロアリール、 $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキル又は4~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 $C_6$ - $C_{10}$ アリール、5~10員ヘテロアリール、 $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキル又は4~12員ヘテロシクロアルキルは、1つ又は複数の- $Q^{3c}$ - $T^{3c}$ で任意選択的に置換されており、ここで、各 $Q^{3c}$ は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは $C_1$ - $C_6$ アルコキシの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された $C_1$ - $C_3$ アルキレンリンカーであり、及び各 $T^{3c}$ は、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_2$ - $C_6$ アルキニル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、 $C_6$ - $C_{10}$ アリール、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、 $OR^{ec}$ 、 $OR^{fc}$ 、 $C(O)R^{fc}$ 、 $C(O)OR^{fc}$ 、 $OC(O)R^{fc}$ 、 $S(O)_2R^{fc}$ 、 $NR^{fc}R^{gc}$ 、 $OC(O)NR^{fc}R^{gc}$ 、 $NR^{fc}C(O)OR^{gc}$ 、 $C(O)NR^{fc}R^{gc}$ 並びに $NR^{fc}C(O)R^{gc}$ からなる群から選択されるか；又は- $Q^{3c}$ - $T^{3c}$ は、オキソであり；

各 $R^{ec}$ は、独立に、H又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又は $C_1$ - $C_6$ アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換された $C_1$ - $C_6$ アルキルであり；

$R^{fc}$ 及び $R^{gc}$ のそれぞれは、独立に、- $Q^{6c}$ - $T^{6c}$ であり、ここで、 $Q^{6c}$ は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは $C_1$ - $C_6$ アルコキシルの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された $C_1$ - $C_6$ アルキレンリンカー、 $C_2$ - $C_6$ アルケニレンリンカー若しくは $C_2$ - $C_6$ アルキニレンリンカーであり、及び $T^{6c}$ は、H、ハロ、 $OR^{m1c}$ 、 $NR^{m1c}R^{m2c}$ 、 $NR^{m1c}C(O)R^{m2c}$ 、 $C(O)NR^m$

$^1\text{c}$   $\text{R}^{\text{m}2\text{c}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{m}1\text{c}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{m}1\text{c}}$ 、 $\text{NR}^{\text{m}1\text{c}}$   $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{m}2\text{c}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{m}1\text{c}}$   $\text{R}^{\text{m}2\text{c}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{m}1\text{c}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{m}1\text{c}}$   $\text{R}^{\text{m}2\text{c}}$  又は  $\text{R}^{\text{S}3\text{c}}$  であり、ここで、 $\text{R}^{\text{m}1\text{c}}$  及び  $\text{R}^{\text{m}2\text{c}}$  のそれぞれは、独立に、 $\text{H}$  又は  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルであり、及び  $\text{R}^{\text{S}3\text{c}}$  は、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  シクロアルキル、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  アリール、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$  及び  $\text{S}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、及び  $\text{R}^{\text{S}3\text{c}}$  は、1 つ又は複数の  $-\text{Q}^7\text{c}$  -  $\text{T}^7\text{c}$  で任意選択的に置換されており、ここで、各  $\text{Q}^7\text{c}$  は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルコキシの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $\text{C}_1\text{-C}_3$  アルキレンリンカーであり、及び各  $\text{T}^7\text{c}$  は、独立に、 $\text{H}$ 、ハロ、シアノ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  シクロアルキル、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  アリール、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$  及び  $\text{S}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、 $\text{OR}^{\text{n}1\text{c}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{n}1\text{c}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{n}1\text{c}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{n}1\text{c}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{n}1\text{c}}$ 、 $\text{NR}^{\text{n}1\text{c}}$   $\text{R}^{\text{n}2\text{c}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{n}1\text{c}}$   $\text{R}^{\text{n}2\text{c}}$ 、 $\text{NR}^{\text{n}1\text{c}}$   $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{n}2\text{c}}$  並びに  $\text{NR}^{\text{n}1\text{c}}$   $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{n}2\text{c}}$  からなる群から選択され、 $\text{R}^{\text{n}1\text{c}}$  及び  $\text{R}^{\text{n}2\text{c}}$  のそれぞれは、独立に、 $\text{H}$  又は  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルであるか；又は  $-\text{Q}^7\text{c}$  -  $\text{T}^7\text{c}$  は、オキソであり；

$\text{R}^8\text{c}$  は、 $\text{H}$  又は  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルであり；

$\text{R}^9\text{c}$  は、 $-\text{Q}^4\text{c}$  -  $\text{T}^4\text{c}$  であり、ここで、 $\text{Q}^4\text{c}$  は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルコキシルの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキレンリンカー、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルケニレンリンカー若しくは  $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルキニレンリンカーであり、及び  $\text{T}^4\text{c}$  は、 $\text{H}$ 、ハロ、 $\text{OR}^{\text{h}\text{c}}$ 、 $\text{NR}^{\text{h}\text{c}}$   $\text{R}^{\text{i}\text{c}}$ 、 $\text{NR}^{\text{h}\text{c}}$   $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{i}\text{c}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{h}\text{c}}$   $\text{R}^{\text{i}\text{c}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{h}\text{c}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{h}\text{c}}$ 、 $\text{NR}^{\text{h}\text{c}}$   $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{i}\text{c}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{h}\text{c}}$   $\text{R}^{\text{i}\text{c}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{h}\text{c}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{h}\text{c}}$   $\text{R}^{\text{i}\text{c}}$  又は  $\text{R}^{\text{S}2\text{c}}$  であり、ここで、 $\text{R}^{\text{h}\text{c}}$  及び  $\text{R}^{\text{i}\text{c}}$  のそれぞれは、独立に、 $\text{H}$  又は  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルであり、及び  $\text{R}^{\text{S}2\text{c}}$  は、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  シクロアルキル、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  アリール、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$  及び  $\text{S}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、及び  $\text{R}^{\text{S}2\text{c}}$  は、1 つ又は複数の  $-\text{Q}^5\text{c}$  -  $\text{T}^5\text{c}$  で任意選択的に置換されており、ここで、各  $\text{Q}^5\text{c}$  は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルコキシの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $\text{C}_1\text{-C}_3$  アルキレンリンカーであり、及び各  $\text{T}^5$  は、独立に、 $\text{H}$ 、ハロ、シアノ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  シクロアルキル、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  アリール、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$  及び  $\text{S}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、 $\text{OR}^{\text{j}\text{c}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{j}\text{c}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{j}\text{c}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{j}\text{c}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{j}\text{c}}$ 、 $\text{NR}^{\text{j}\text{c}}$   $\text{R}^{\text{k}\text{c}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{j}\text{c}}$   $\text{R}^{\text{k}\text{c}}$ 、 $\text{NR}^{\text{j}\text{c}}$   $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{k}\text{c}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{j}\text{c}}$   $\text{R}^{\text{k}\text{c}}$  並びに  $\text{NR}^{\text{j}\text{c}}$   $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{k}\text{c}}$  からなる群から選択され、 $\text{R}^{\text{j}\text{c}}$  及び  $\text{R}^{\text{k}\text{c}}$  のそれぞれは、独立に、 $\text{H}$  又は  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルであるか；又は  $-\text{Q}^5\text{c}$  -  $\text{T}^5\text{c}$  は、オキソであり；

$\text{R}^{10}\text{c}$  は、ハロ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  シクロアルキル又は  $\text{N}$ 、 $\text{O}$  及び  $\text{S}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記  $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  シクロアルキル及び 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、1 つ又は複数のハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルコキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{j}\text{c}}$   $\text{R}^{\text{k}\text{c}}$  又は  $\text{NR}^{\text{j}\text{c}}$   $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{k}\text{c}}$  で任意選択的に置換されており；

$\text{R}^{11}\text{c}$  及び  $\text{R}^{12}\text{c}$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  シクロアルキル又は  $\text{N}$ 、 $\text{O}$  及び  $\text{S}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  シクロアルキル又は 4 ~ 12 員

ヘテロシクロアルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニル、ヒドロキシリ、オキソ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシリの1つ又は複数で任意選択的に置換されており；

R<sup>1</sup> - R<sup>3</sup> は、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキル又はN、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルであり；及び

R<sup>1</sup> - R<sup>4</sup> は、独立に、H、ハロ、シアノ、1つ若しくは複数のハロ若しくはシアノで任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、ハロ若しくはシアノの1つ若しくは複数で任意選択的に置換されたC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニル、ハロ若しくはシアノの1つ若しくは複数で任意選択的に置換されたC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニル、ハロ若しくはシアノの1つ若しくは複数で任意選択的に置換されたC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>シクロアルキル又は-O-R<sup>6</sup>である）

の化合物、その互変異性体又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩である、請求項1~6のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項16】

前記E H M T 2 阻害剤は、表1~6、表6A及び表7のもの並びにそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項1~15のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項17】

前記E H M T 2 阻害剤は、E H M T 2 の選択的阻害剤である、請求項1~16のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項18】

癌細胞の成長、生存率、生存又は増殖を阻害又は減少させる方法における使用のための組成物であって、E H M T 2 阻害剤を含み、前記方法は、(1)前記細胞を(a)有効量のE H M T 2 阻害剤及び(b)1つ又は複数の追加の治療薬と接触させるステップを含む組成物。

【請求項19】

癌細胞の成長、生存率、生存又は増殖を阻害又は減少させる方法における使用のための組成物であって、1つ又は複数の追加の治療薬を含み、前記方法は、(1)前記細胞を(a)有効量のE H M T 2 阻害剤及び(b)1つ又は複数の追加の治療薬と接触させるステップを含む組成物。

【請求項20】

癌を処置するための組成物であって、請求項1~17のいずれか一項に記載のE H M T 2 阻害剤を含み、前記組成物は、請求項1~17のいずれか一項に記載の1つ又は複数の追加の治療薬と組み合わせて投与されることを特徴とする組成物。

【請求項21】

癌を処置するための組成物であって、請求項1~17のいずれか一項に記載の1つ又は複数の追加の治療薬を含み、前記組成物は、請求項1~17のいずれか一項に記載のE H M T 2 阻害剤と組み合わせて投与されることを特徴とする組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0065】

上記の特徴及びさらなる特徴は、添付の図面と併せると以下の詳細な説明からより明確に理解されるであろう。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

癌を処置するための方法であって、それを必要とする対象に治療有効量のE H M T 2 阻害剤を投与するステップを含む方法。

(項目2)

前記癌は、血液癌、白血病、肝細胞癌、肺癌、脳及び中枢神経系（CNS）癌、頭頸部癌、腎臓癌、卵巣癌、脾臓癌、リンパ腫、骨髄腫、肉腫、乳癌、前立腺癌、副腎癌、副腎癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、眼癌、十二指腸癌、神経膠腫、肝臓癌、髄芽腫、黒色腫、骨髄腫、神経芽細胞腫、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、骨肉腫、胎盤癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、外陰癌、乏突起膠腫、卵巣明細胞腺癌、卵巣類内膜腺癌、漿液性卵巣腺癌、膀胱腺癌、脾臓内分泌腫瘍、悪性ラブドイド腫瘍、星状細胞腫、非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、脈絡叢癌、脈絡叢乳頭腫、上衣細胞腫、グリア芽腫、髄膜腫、神経性腫瘍、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、松果体芽細胞腫、癌肉腫、脊索腫、性腺外胚細胞腫瘍、腎外ラブドイド腫瘍、神経鞘腫、皮膚扁平上皮細胞癌、軟骨肉腫、軟組織の明細胞肉腫、ユーリング肉腫、消化管間質腫瘍、骨肉腫、横紋筋肉腫、類上皮肉腫、腎臓質癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫又は不特定の（NOS）肉腫である、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記癌は、血液癌、白血病、肝細胞癌、肺癌、脳及び中枢神経系（CNS）癌、頭頸部癌、腎臓癌、卵巣癌、脾臓癌、リンパ腫、骨髄腫、肉腫、乳癌、前立腺癌、副腎癌、副腎癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、眼癌、十二指腸癌、神経膠腫、肝臓癌、髄芽腫、黒色腫、骨髄腫、神経細胞芽腫、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、骨肉腫、胎盤癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌又は外陰癌である、項目1又は2に記載の方法。

(項目4)

前記癌は、急性骨髓性白血病（AML）である、項目1～3のいずれか一項に記載の方法。

(項目5)

前記癌は、黒色腫である、項目1～4のいずれか一項に記載の方法。

(項目6)

前記それを必要とする対象に治療有効量の1つ又は複数の追加の治療薬を投与するステップをさらに含む、項目1～5のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

前記EHT2阻害剤及び前記1つ又は複数の追加の治療薬は、同時に投与される、項目1～6のいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

前記EHT2阻害剤及び前記1つ又は複数の追加の治療薬は、連続的に投与される、項目1～7のいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

前記EHT2阻害剤及び前記1つ又は複数の追加の治療薬は、交互に投与される、項目1～8のいずれか一項に記載の方法。

(項目10)

前記1つ又は複数の追加の治療薬は、前記EHT2阻害剤の前に投与される、項目1～9のいずれか一項に記載の方法。

(項目11)

前記EHT2阻害剤は、前記1つ又は複数の追加の治療薬の前に投与される、項目1～10のいずれか一項に記載の方法。

(項目12)

前記EHT2阻害剤の前記治療有効量は、前記1つ又は複数の追加の治療薬の投与による処置に対する前記対象の感受性を高めるのに十分な量である、項目1～11のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

前記EHT2阻害剤の前記治療有効量は、前記1つ又は複数の追加の治療薬の投与によるその後の処置に対する前記対象の感受性を高めるのに十分な量である、項目1～12

のいずれか一項に記載の方法。

(項目14)

治療的に有効である前記1つ又は複数の追加の治療薬の量は、前記E H M T 2 阻害剤が投与されていない対象において治療的に有効である同じ薬剤の量よりも少ない、項目1～13のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

前記E H M T 2 阻害剤は、前記E H M T 2 阻害剤と前記1つ又は複数の追加の治療薬との組み合わせの投与前に投与される、項目1～14のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

前記E H M T 2 阻害剤は、前記E H M T 2 阻害剤と前記1つ又は複数の追加の治療薬との組み合わせの投与後に投与される、項目1～15のいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

前記癌は、黒色腫である、項目1～16のいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

前記1つ又は複数の追加の治療薬は、アルキル化剤、白金剤、ビンカアルカロイド、タキサン（パクリタキセル、ドセタキセル又はカバジタキセル）、R A S 経路阻害剤（E R K 阻害剤、M E K 1 / 2 阻害剤又はB R A F V 6 0 0 E 若しくはV 6 0 0 K 阻害剤）、P i 3 K / A k t 経路阻害剤（P i 3 K 阻害剤、A k t 阻害剤又はm T O R 阻害剤）、免疫・腫瘍薬（C T L A - 4 阻害剤又はチェックポイント阻害剤）、細胞周期チェックポイント阻害剤、サイトカイン（インターフェロン - 2 b ( I F N - 2 b )、インターフェロン - 2 b 組換え体（I F N - 2 b 組換え体）又はI L - 2 類似体）、トリプトファン合成阻害剤（I D O - 1 阻害剤）、治療ワクチン、養子細胞療法（T 細胞ベースの療法又はC A R - T 療法）、エピジェネティック薬（H D A C 阻害剤、メチルトランスフェラーゼ阻害剤、E Z H 2 阻害剤又はD O T 1 L 阻害剤）、メチルトラスフェラーゼ阻害剤（D N A メチル化阻害剤）、D N A 低メチル化剤、P 糖タンパク質阻害剤、受容体チロシンキナーゼ経路阻害剤（c - K i t 阻害剤）、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤（オーロラキナーゼ阻害剤）、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤（C D K 4 / 6 阻害剤）、成長因子阻害剤（V G E F 阻害剤）、免疫応答タンパク質阻害剤（P D - L 1 阻害剤）、インターロイキン2とジフテリア毒素とを組み合わせた改变タンパク質、腫瘍壊死因子受容体シグナル伝達モジュレーター（抗体D R 5 アゴニスト）、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤（C D K 1 / 5 阻害剤）、アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害剤、アポトーシス促進剤、黒色腫関連抗原3（M A G E - A 3 ）標的化剤、レチノイン酸受容体（R A R ）モジュレーター（R A R アゴニスト（R A R アゴニスト、R A R アゴニスト又はR A R アゴニスト））又はそれらの任意の組み合わせを含む、項目1～17のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

前記1つ又は複数の追加の治療薬は、ダカルバジン、テモゾロミド、フォテムスチン、ニムスチン、メルファラン、シスプラチニン、カルボプラチニン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、パクリタキセル、ドセタキセル、ウリキセルチブ、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、ダプラフェニブ、ベムラフェニブ、エンコラフェニブ、ピクチリシブ、ブパルリシブ、M K - 2 2 0 6 、イパタセルチニブ、エベロリムス、イピリムマブ、ペンプロリズマブ、P D R 0 0 1 、ペグ化インターフェロン - 2 b 、インターフェロン 2 b 、インターロイキン - 2 、アルデスロイキン、エパカドスタット、s e v i p r o t i m u t - L 、M V a x I m m u n i C e l l (登録商標)、プラシノスタット、パノビノスタット、タゼメトスタット、ピノメトスタット、アザシチジン、デシタビン、グアデシタビン、バルスパダール、ダサタニブ、バラセルチブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、ベバシズマブ、ブレオマイシン、ニボルマブ、B M S - 9 3 5 5 9 、ジフテリア毒素・インターロイキン - 2 融合タンパク質、D S - 8 2 7 3 a 、ダサタニブ、ジナシクリブ、ジスルフィラム、エレスクロモール、G S K 2 1 3 2 2 3 1 A 、イマチニブ、タリモジンラヘルパレブベク、それらの薬学的に許容される塩又はそれらの任意の組

み合わせを含む、項目1～18のいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

前記アルキル化剤は、ダカルバジン、テモゾロミド、フォテムスチン、ニムスチン、メルファラン又はそれらの薬学的に許容される塩を含む、項目1～19のいずれか一項に記載の方法。

(項目21)

前記白金剤は、シスプラチニン、カルボプラチニン又はそれらの薬学的に許容される塩を含む、項目1～20のいずれか一項に記載の方法。

(項目22)

前記ビンカアルカロイドは、ビンプラスチン、ビンクリスチン又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目1～21のいずれか一項に記載の方法。

(項目23)

前記タキサンは、パクリタキセル、ドセタキセル又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目1～22のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

前記E R K阻害剤は、ウリキセルチブ又はその薬学的に許容される塩である、項目1～23のいずれか一項に記載の方法。

(項目25)

前記M E K 1 / 2阻害剤は、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目1～24のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

前記B R A F V 6 0 0 E又はV 6 0 0 K阻害剤は、ダプラフェニブ、ベムラフェニブ、ソラフェニブ、エンコラフェニブ又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目1～25のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

前記P i 3 K阻害剤は、ピクチリシブ、ブパルリシブ又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目1～26のいずれか一項に記載の方法。

(項目28)

前記A k t阻害剤は、M K - 2 2 0 6、イパタセルチニブ又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目1～27のいずれか一項に記載の方法。

(項目29)

前記m T O R阻害剤は、エベロリムス又はその薬学的に許容される塩である、項目1～28のいずれか一項に記載の方法。

(項目30)

前記C T L A - 4阻害剤は、イピリムマブ又はその薬学的に許容される塩である、項目1～29のいずれか一項に記載の方法。

(項目31)

前記チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ、ベンプロリズマブ、P D R 0 0 1又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目1～30のいずれか一項に記載の方法。

(項目32)

前記インターフェロン - 2 bは、ペグ化インターフェロン - 2 bである、項目1～31のいずれか一項に記載の方法。

(項目33)

前記インターフェロン - 2 b組換え体は、イントロン a又はインターロイキン - 2である、項目1～32のいずれか一項に記載の方法。

(項目34)

前記I L - 2類似体は、アルデスロイキンである、項目1～33のいずれか一項に記載の方法。

(項目35)

前記IDO-1阻害剤は、エパカドスタッフである、項目1～34のいずれか一項に記載の方法。

(項目36)

前記治療ワクチンは、seviprofimut-L又はMVAxである、項目1～35のいずれか一項に記載の方法。

(項目37)

前記T細胞ベースの療法は、Immunicell(登録商標)である、項目1～36のいずれか一項に記載の方法。

(項目38)

前記HDAC阻害剤は、プラシノスタッフ、パノビノスタッフ又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目1～37のいずれか一項に記載の方法。

(項目39)

前記EZH2阻害剤は、タゼメトスタッフ又はその薬学的に許容される塩である、項目1～38のいずれか一項に記載の方法。

(項目40)

前記DOT1L阻害剤は、ピノメトスタッフ又はその薬学的に許容される塩である、項目1～39のいずれか一項に記載の方法。

(項目41)

前記DNA低メチル化剤は、アザシチジン、デシタビン、グアデシタビン又はそれらの薬学的に許容される塩を含む、項目1～40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

前記P-糖タンパク質阻害剤は、バルスボダール又はその薬学的に許容される塩である、項目1～41のいずれか一項に記載の方法。

(項目43)

前記c-Kitt阻害剤は、ダサタニブ又はその薬学的に許容される塩である、項目1～42のいずれか一項に記載の方法。

(項目44)

前記オーロラキナーゼ阻害剤は、バラセルチブ又はその薬学的に許容される塩である、項目1～43のいずれか一項に記載の方法。

(項目45)

前記CDK4/6阻害剤は、パルボシクリブ、リボシクリブ又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目1～44のいずれか一項に記載の方法。

(項目46)

前記VGEF阻害剤は、ベバシズマブ、ブレオマイシン、ニボルマブ又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目1～45のいずれか一項に記載の方法。

(項目47)

前記PD-L1阻害剤は、BMS-93559又はその薬学的に許容される塩である、項目1～46のいずれか一項に記載の方法。

(項目48)

インターロイキン-2とジフテリア毒素とを組み合わせた前記改変タンパク質は、ジフテリア毒素-インターロイキン-2融合タンパク質である、項目1～47のいずれか一項に記載の方法。

(項目49)

前記抗体DR5アゴニストは、DS-8273a、ダサタニブ又はそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、項目1～48のいずれか一項に記載の方法。

(項目50)

前記CDK1/5阻害剤は、ジナシクリブ又はその薬学的に許容される塩である、項目1～49のいずれか一項に記載の方法。

(項目51)

前記アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害剤は、ジスルフィラム又はその薬学的に許

容される塩である、項目1～50のいずれか一項に記載の方法。

(項目52)

前記アポトーシス促進剤は、エレスクロモール又はその薬学的に許容される塩である、項目1～51のいずれか一項に記載の方法。

(項目53)

前記黒色腫関連抗原3(MAGE-A3)標的化剤は、GSK2132231A、イマチニブ、タリモジンラヘルバレプベク又はそれらの薬学的に許容される塩を含む、項目1～52のいずれか一項に記載の方法。

(項目54)

前記1つ又は複数の追加の治療薬は、黒色腫ワクチン、Allovectin-7(登録商標)、自己樹状細胞ワクチン、自己樹状細胞・同種黒色腫腫瘍細胞溶解物ワクチン、自己腫瘍RNAを有する自己樹状細胞、自己樹状細胞・腫瘍細胞免疫療法(DC-TC)、自己樹状細胞・腫瘍融合ワクチン、自己腫瘍細胞ワクチン、自己DNP修飾ワクチン(M-Vax)、自己致死照射黒色腫細胞、BCD-100、BCGワクチン、BMS-936559(Anti-PD-L1)、CAD1-05、CancerVaxワクチン(CANVAXIN)、CB-10-01(トランスジェニックリンパ球免疫)、コリネバクテリウム・グラヌロサム(corynebacterium granulosum)P40抽出物、CSF470ワクチン、BCG、モルグラモスチム、CYT004-Me1QbG10、CYT004-Me1QbG10とモンタニドとの組み合わせ、D1/3-MAGE-3-His融合タンパク質、DC/Apo-Necワクチン、樹状細胞の適用、樹状細胞療法、Detox-Bアジュvant、DS-8273a、GM2-KLHワクチン、GM-CSF DNA、NSC683472、gp100抗原、gp75 DNAワクチン、GRN-1201、HLA-A1結合MAGE-1/MAGE-3マルチペチド-パルス自己樹状細胞ワクチン、ヒトgp100プラスミドDNAワクチン、ヒトチロシナーゼ、IL15-DCワクチン、マウスTYRP2 DNA、veledimex(INXN-2001; N'--(3,5-ジメチルベンゾイル)-N'-(3R)-2,2-ジメチルヘキサン-3-イル]-2-エチル-3-メトキシベンゾヒドラジド)、GD2L及びGD3LとのKLHコンジュゲート、リポソームインターロイキン-2、MART-1抗原、MART-1、抗細胞傷害性Tリンパ球関連抗原-4モノクローナル抗体、MDX-010、MDX-CTLA4抗体、チロシナーゼ/gp100/MART-1ペプチド黒色腫ワクチン、HLA-A2/4-1BBリガンドを発現するように改変された黒色腫ワクチン、MKC1106-MT、モノクローナル抗体4B5抗イディオタイプワクチン、モンタニドとメラニン-A類似体ペプチドとの組み合わせ、マウスgp100プラスミドDNAワクチン、nDCワクチン接種、NY-ESO-1 ISCOMATRIIX(登録商標)ワクチン、オブリメルセンナトリウム、オファツムマブ、OVA BiPペプチド、PBMC再注入、PEG IFN-2b、ペプチドワクチン、ペプチド-パルス樹状細胞、pIL-12、POL-103A、組換えCD40リガンド、組換えヒトHsp110-gp100シャペロン複合ワクチン、組換えインターフェロン、組換えインターフェロン-2b、組換えインターフェロン-1b、組換えインターフェロン、サルグラモスティム、TBI-1401(HF10)、治療用自己リンパ球、TriMix-DC、TriMix-DC及びイピリムマブ、TRX518、チロシナーゼペプチド、タンパク質IDO由来ペプチドからなるワクチン、ziv-aflibercept、MelaFind(R)、ペムブロリズマブと組み合わせた4SC-202、ABI-007、アセトアミノフェン、ACY-241、フォテムスチン、フリベルセプト、抗CD137(4-1BB)(BMS-663513)、抗CTLA4モノクローナル抗体及びHD1によるアジュvant化学療法、APO866、アテゾリズマブ、アトルバスタチン、ベバシズマブとイピリムマブコホート1との組み合わせ、BKM120とベムラフェニブ(PLX4032)との組み合わせ、BMS-936558(MDX1106-04)、ボロノフェニルアラニン-フルクトース複合体、BRAF阻害剤ダラフェニブとMEK阻害剤トラメチニブとの組み合わせ、ブチオニンスルホキシミン、CC

5013、シレンギチド、バルリルマブとイピリムマブとの組み合わせ、C P 870 ,  
 893、C P G 7909注射、C R 011 - v c M M A E 、シクロホスファミド、ダカルバジンとゲナセンスとの組み合わせ、ダサチニブ、樹状細胞 - g p 100 - M A R T -  
 1抗原ワクチン、デノスマブ、デプシペプチド、ジスルフィラム ( D S F ) 、E 7050  
 ヒレンバチニブとの組み合わせ、エレスクロモール ( S T A - 4783 ) 、フェンタニル  
 舌下スプレー、 - セクレターゼ、ノッチシグナル伝達経路阻害剤 R O 4929097、  
 G e n a s e n s e ( 登録商標 ) ( G 3139 、オブリメルセンナトリウム ) 、顆粒球 -  
 マクロファージコロニー - 刺激因子 ( G M - C S F ) 、G S K 2132231A 、G S  
 K 1120212 、G S K 2118436 、H S P P C - 96 、オンコファージ、h u 1  
 4 . 18 - I L 2 、ヒドロキシクロロキン、イメキソン、イミキモド、I M P 321 、I  
 N C 280 、インドシアニングリーン、インドキシモド、I N O - 1001 、L 19 I L  
 2 、イピリムマブとインターロイキン - 2との組み合わせ、I N X N - 1001 、イリノ  
 テカン、分離式肢灌流、L 19 I L 2 とL 19 T N F との組み合わせ、レンバチニブ、L  
 G X 818 、ロムスチン、マシチニブ、M D X - 010 ( 抗 C T L A 4 ) モノクローナル  
 抗体、M E K 162 、メチルフェニデート、ニロチニブ、ニボルマブとイピリムマブとの  
 組み合わせ、O B P - 301 、オマベロキソロン、パゾパニブとパクリタキセルとの組み  
 合わせ、ペグインターフェロン - 2 b 、ペグイントロン、ペグ化インターフェロン -  
 2 a 、ペグ化インターフェロン - 2 b ( P E G イントロン ) 、ペンプロリズマブとエパ  
 カドstatttとの組み合わせ、ペンプロリズマブと高用量インターフェロン - 2 b ( H  
 D I ) との組み合わせ、ペンプロリズマブとオールトランスレチノイン酸との組み合わせ  
 、P F - 06688992 、プラセボ、P L X 3397 、プロプラノロール、P V - 10  
 ( 10 % ローズベンガルニナトリウム ) 、ラニビズマブとT T T ( I C G ベース ) との組  
 み合わせ、ラニビズマブ、組換えインターロイキン - 2 1 、レシキモド、リルゾール、リ  
 ツキサン、R O 5185426 、R T A 402 、サラカチニブ、ソラフェニブ ( ネクサ  
 バール ) とダカルバジンとの組み合わせ、ソラフェニブ ( ネクサバール、B A Y 43 - 9  
 006 ) 、ソラフェニブトシレート、S T A - 9090 、スニチニブリンゴ酸、S X - 6  
 82 、タネスピマイシン、タシスラム、T I L とI L 2 との組み合わせ、チモロールとL  
 C P との組み合わせ、T L P L D C 、T M Z 、トレメリムマブ、ビタミンD、ビタミンD  
 3 ( コレカルシフェロール ) 、X L 888 、Y M 155 、I G I M R T 、電離放射線 ( I  
 R ) 療法、陽子線療法、放射線療法、W B R T 、全脳照射、それらの薬学的に許容される  
 塩又はそれらの任意の組み合わせを含む、項目1 ~ 53 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目55 )

前記1つ又は複数の追加の治療薬は、チロシンキナーゼ阻害剤 ( A b 1 阻害剤又はA b  
 1 T 351 I 阻害剤 ) 、A h R アゴニスト、P i 3 K / A k t 経路阻害剤 ( A k t 阻害剤  
 ) 、アルキル化剤、A M P K アゴニスト及びA M P K アンタゴニスト、アンドロゲン受容  
 体、代謝拮抗剤、A R F G A P 阻害剤、ヒ素誘導体、インドールアミン2 , 3 - ジオキシ  
 ゲナーゼ阻害剤、受容体チロシンキナーゼ阻害剤 ( A L K 阻害剤 ) 、セリン / トレオニン  
 キナーゼ阻害剤 ( A T M 阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤 ( オーロラキナーゼ A 阻害剤、  
 オーロラキナーゼ B 阻害剤若しくはオーロラキナーゼ C 阻害剤 ) 又はP l k 阻害剤 ) 、B  
 C R 阻害剤、B C R - A b 1 阻害剤、アポトーシスの負の調節因子の阻害剤 ( B I R C 5  
 阻害剤 ) 、B M P シグナル伝達アンタゴニスト、W n t シグナル伝達阻害剤 ( - カテニ  
 ン阻害剤 ) 、アポトーシスに関与するタンパク質の阻害剤 ( B C L 2 阻害剤又はB c 1 -  
 x 阻害剤 ) 、非受容体チロシンキナーゼ阻害剤 ( B T K 阻害剤 ) 、サイクリン依存性キナ  
 ゼ阻害剤 ( C D K 阻害剤、C D K 2 阻害剤、C D K 4 阻害剤、C D K 6 阻害剤、C D K  
 7 阻害剤又はC D K 9 阻害剤 ) 、C h k 阻害剤 ( C H k 1 阻害剤又はC h k 2 阻害剤 ) 、  
 受容体チロシンキナーゼ経路阻害剤 ( c - K i t 阻害剤 ) 、カゼインキナーゼ阻害剤 ( C  
 K 2 a 阻害剤 ) 、C S F 1 R 阻害剤 ( c - f m s 阻害剤 ) 、E A R 阻害剤、受容体チロシ  
 ンキナーゼ阻害剤 ( H E R 阻害剤 ( H E R 2 阻害剤 ) 、E r b B 阻害剤 ( E r b B - 2 阻  
 害剤、E r b B - 3 阻害剤又はE r b B - 4 阻害剤 ) 、F A K 阻害剤 ( F A K 1 阻害剤又  
 はF A K 2 阻害剤 ) 、脂肪酸シンターゼ、F G F シグナル伝達阻害剤 ( F G F R 1 阻害剤 )

又は F G F R 3 阻害剤)、F T I 阻害剤、増殖因子シグナル伝達阻害剤( F G F 阻害剤、V E G F 阻害剤又は F L T 阻害剤( F L T 1 阻害剤、F L T 2 阻害剤、F L T 3 阻害剤若しくは F L T 4 阻害剤) )、タンパク質 - チロシンキナーゼ阻害剤( F y n 阻害剤)、セクレターゼ、セリン - トレオニンキナーゼ阻害剤( G S K - 3 阻害剤)、H D A C 阻害剤、H h 経路阻害剤、H I F a 阻害剤、H S P 誘導剤( H S P 7 0 誘導剤)、H S P 阻害剤( H S P 9 0 阻害剤)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤( I G F - 1 R 阻害剤)、I K K 阻害剤、I n R 阻害剤、J A K / S T A T シグナル伝達阻害剤( J A K 1 阻害剤、J A K 2 阻害剤又は J A K 3 阻害剤)、J N K シグナル伝達阻害剤( J N K 阻害剤)、K S P 阻害剤、L X R 阻害剤、チロシンプロテインキナーゼ阻害剤( L y n 阻害剤)、リバーゼ阻害剤( M A G L 阻害剤)、ユビキチンリガーゼ阻害剤( M D M 2 阻害剤)、M A P キナーゼシグナル伝達阻害剤( M E K 阻害剤)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤( M E T 阻害剤)、メチルトランスフェラーゼ阻害剤( D N A 低メチル化剤)、微小管剤( タキサン又はピンカアルカロイド)、m T O R キナーゼ阻害剤、N A M P R T 阻害剤、P A K 阻害剤、P A R P 阻害剤、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ阻害剤( P D K 1 阻害剤)、P D G F シグナル伝達阻害剤( P D G F b 阻害剤又は P D G F R 阻害剤)、P i 3 K 阻害剤、M A P キナーゼ阻害剤( p 3 8 阻害剤)、腫瘍抑制タンパク質阻害剤( p 5 3 阻害剤)、セリン / トレオニンキナーゼ阻害剤( P I M 阻害剤)、P K C - 阻害剤、P L C 阻害剤、セリン / トレオニンキナーゼ阻害剤( P L K 1 阻害剤)、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アゴニスト( P P A R d アゴニスト又は P P A R g アゴニスト)、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アンタゴニスト( P P A R G アンタゴニスト)、P P A R g アンタゴニスト、プロテアソーム阻害剤、タンパク質チロシンホスファターーゼ阻害剤( P T P - 1 B 阻害剤)、R a f 阻害剤( B R A F V 6 0 0 E 若しくは V 6 0 0 K 阻害剤又は c - R a f 阻害剤)、癌原遺伝子阻害剤( R E T 阻害剤)、R O C K 阻害剤、R S K 阻害剤( R S K 1 阻害剤、R S K 2 阻害剤、R S K 3 阻害剤、R S K 5 阻害剤)、核内受容体阻害剤( R X R 阻害剤)、S G K 阻害剤、インソタルホスファターーゼ阻害剤( S H I P 阻害剤( S H I P 1 阻害剤又は S H I P 2 阻害剤)、S I R T 1 阻害剤、S 1 P R 阻害剤、S r c 阻害剤、サバイビン阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤( S y k 阻害剤)、タンキラーゼ阻害剤( タンキラーゼ 1 阻害剤又は タンキラーゼ 2 阻害剤)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤( T I E - 2 阻害剤)、T O R C 阻害剤( T O R C 1 阻害剤又は T O R C 2 阻害剤)、腫瘍壊死因子阻害剤( T N F a 阻害剤)、トポイソメラーゼ阻害剤、受容体チロシンキナーゼ阻害剤( T r k A 阻害剤)、チロシンキナーゼ阻害剤( T y k 2 阻害剤)、V E G F シグナル伝達阻害剤( V E G F R - 1 阻害剤、V E G F R - 2 阻害剤、V E G F R - 3 阻害剤又は V E G F R - 4 阻害剤)、チエックポイントキナーゼ阻害剤( W e e - 1 阻害剤)、癌原遺伝子阻害剤( Y e s 阻害剤)、アポトーシスに関与するタンパク質の阻害剤( X I A P 阻害剤)、レチノイン酸受容体( R A R ) モジュレーター( R A R アゴニスト( R A R アゴニスト、R A R アゴニスト又は R A R アゴニスト) )又はそれらの任意の組み合わせを含む、項目 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 6)

前記 1 つ又は複数の追加の治療薬は、a r a - C 、オールトランスレチノイン酸( A T R A )、ベキサロテン、ボルテゾミブ、シスプラチン、トファシチニブ、クリゾチニブ、シタラビン、ダサタニブ、ダウノルビシン、デシタビン、ドセタキセル、エルロチニブ、エトポシド、エナシデニブ、エベロリムス、フィンゴリモド、フルダラビン、ゲムシタビン、ギルテリチニブ、イボシデニブ、ルキソリチニブ、ラパチニブ、レナリドマイド、ニロチニブ、ニルタミド、パゾパニブ、ピオグリタゾン、P L X - 4 7 2 0 、ソラフェニブ、スチボグルコン酸、スニチニブ、テモゾロミド、ビンクリスチン、ベネトクラックス、ビスモデギブ、ボリノスタット、A Z D 7 7 6 2 、C H I R 2 6 5 、I M D - 0 3 5 4 、N u t l i n - 3 、O S U - 0 3 0 1 2 、P F - 0 4 2 1 7 9 0 3 、P F - 5 6 2 2 7 1 、S N S - 0 3 2 、S N S - 3 1 4 、A B T 2 6 3 、ビバニブ、シルミタセルチブ、ダリナパルシン、E N M D - 2 0 7 6 、E X 5 2 7 、ダポリナド、インドール - 3 - カルビノール、レスタウルチニブ、M K - 1 7 7 5 、M K - 2 2 0 6 、ダクトリシブ、R K I 9 8

3、セルメチニブ、チデグルシブ、トザセルチブ、ベリパリブ、V X - 7 0 2、X L 1 4 7、Y M 1 5 5、セジラニブ、ドビチニブ、エンザスタウリン、ミドスタウリン、リンシチニブ、パルボシクリブ、ペリフォシン((1,1-ジメチルピペリジン-1-イウム-4-イル)リン酸オクタデシル)、エレスクロモール、タマチニブ、タネスピマイシン、チピファルニブ、バタラニブ、A 7 6 9 6 6 2、A S 2 5 2 4 2 4、B I - 7 8 D 3、B I - D 1 8 7 0、B M S - 5 3 6 9 2 4、C 7 5、ドルソモルフィン、エンベリン、F H 5 3 5、G S K 0 6 6 0、G S K 6 5 0 3 9 4、G W 0 7 4 2、G W 2 5 8 0、G W 4 4 1 7 5 6、G W 9 6 6 2、H I F - 1 i、I P A - 3、T C S J N K 5 a、J Z L 1 8 4、K U 0 0 6 3 7 9 4、K U - 5 5 9 3 3、L 7 7 9 4 5 0、L F M - A 1 3、L S N 4 1 5 1 6 9、N V P - T A E 6 8 4、P D 1 7 3 0 7 4、P I M - 1 4 a、Q S 1 1、S r c - I 1、S U 6 6 5 6、T 0 9 0 1 3 1 7、T C S 4 0 1、T i e 2 i、U 7 3 1 2 2、バサストロール、W n t i、X A V 9 3 9、Z M 3 3 6 3 7 2、それらの薬学的に許容される塩又はそれらの任意の組み合わせを含む、項目1~55のいずれか一項に記載の方法。

## (項目57)

前記R A Rアゴニストは、9 C D H R A、アリトレチノイン、A C - 2 6 1 0 6 6、A C - 5 5 6 4 9、アシトレチン、アダパレン、アロチノイド酸、トレチノイン、A M - 5 8 0、B M S - 4 9 3、B M S - 7 5 3、B M S - 9 6 1、C D - 1 5 3 0、C D - 2 3 1 4、C D - 4 3 7、C h - 5 5、E C 2 3、エトレチネート、フェンレチニド、イソトレチノイン、パロバロテン、レチノイン酸、レチノール、タミバロテン、タザロテン、タザロテン酸、それらの薬学的に許容される塩及びそれらの任意の組み合わせである、項目1~56のいずれか一項に記載の方法。

## (項目58)

前記癌は、急性骨髓性白血病(AML)である、項目1~57のいずれか一項に記載の方法。

## (項目59)

前記1つ又は複数の追加の治療薬は、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤)、メチルトランスフェラーゼ阻害剤(例えば、DNAメチル化阻害剤)、DNA低メチル化剤、ヒストンデアセチラーゼ(H D A C)阻害剤、ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤(例えば、E Z H 2阻害剤、D O T 1 L阻害剤)、細胞分化剤、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、F L T 3阻害剤)、抗アポトーシスタンパク質の阻害剤(例えば、B C L 2阻害剤)、適応免疫応答タンパク質の阻害剤(例えば、C T L A - 4阻害剤)、細胞表面受容体阻害剤(例えば、抗C D 3 3 A D C)、スルファターゼ阻害剤(例えば、I D H 1阻害剤又はI D H 2阻害剤)、アルキル化剤、セリン/トレオニンプロテインキナーゼ阻害剤(例えば、P L K - 1阻害剤、オーロラ阻害剤)、非受容体チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、B T K阻害剤)、免疫グロブリン様受容体阻害剤(例えば、抗K I R抗体)、ヘッジホッグ経路阻害剤、P-糖タンパク質阻害剤、免疫調節剤の阻害剤、受容体チロシンキナーゼ経路阻害剤(例えば、c - K i t阻害剤)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、C D K 4 / 6阻害剤)、R A S経路阻害剤(例えば、E R K阻害剤、M E K 1 / 2阻害剤又はB R A F V 6 0 0 E若しくはV 6 0 0 K阻害剤)、P I 3 K / A k t経路阻害剤(例えば、A k t阻害剤)、熱ショックタンパク質阻害剤(例えば、H s p 9 0阻害剤)、アミノペプチダーゼ阻害剤、J A K / S t a t経路阻害剤(例えば、J a k 2阻害剤)、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤又はそれらの任意の組み合わせを含む、項目1~58のいずれか一項に記載の方法。

## (項目60)

前記1つ又は複数の追加の治療薬は、a r a - C、ダウノルビシン、ミトキサントロン、クロファラビン、フルダラビン、クラドリビン、エトポシド、メルカプトプリン、メトトレキサート、アザシチジン、デシタビン、グアデシタビン、プラシノスタット、パノビノスタット、タゼメトスタット、ピノメトスタット、オールトランスレチノイン酸、三酸

化ヒ素、ギルテリチニブ、キザルチニブ、ミドスタウリン、ベネトクラックス、イピリムマブ、バダスツキシマブタリリン、イボシデニブ、エナシデニブ、ラロムスチン、サパシチビン、ボサロキシン、トポテカン、マイトイマイシン、ボラセルチブ、イブルチニブ、リリルマブ、グラスデギブ、バルスボダール、レナリドマイド、ダサタニブ、バラセルチブ、バルボシクリブ、リボシクリブ、ウリキセルチブ、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、エンコラフェニブ、M K - 2206、ガネスピブ、トセドスタッフ、ルキソリチニブ、チピファルニブ、それらの薬学的に許容される塩又はそれらの任意の組み合わせを含む、項目1～59のいずれか一項に記載の方法。

(項目61)

前記癌は、骨髄異形成症候群(MDS)である、項目1～60のいずれか一項に記載の方法。

(項目62)

前記1つ又は複数の追加の治療薬は、免疫調節剤(IMIT)、メチルトランスフェラーゼ阻害剤(DNAメチル化阻害剤(DNA低メチル化剤))、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼII阻害剤又はそれらの任意の組み合わせを含む、項目1～61のいずれか一項に記載の方法。

(項目63)

前記1つ又は複数の追加の治療薬は、レナリドマイド、アザシチジン、デシタビン、グアデシタビン、ara-C、ダウノルビシン、イダルビシン、その薬学的に許容される塩又はそれらの任意の組み合わせを含む、項目1～62のいずれか一項に記載の方法。

(項目64)

癌細胞の成長、生存率、生存又は増殖を阻害又は減少させる方法であって、(1)前記細胞を(a)有効量のEHT2阻害剤及び(b)1つ又は複数の追加の治療薬と接触させるステップを含む方法。

(項目65)

前記EHT2阻害剤の前記有効量は、前記癌細胞の成長、生存率、生存又は増殖を少なくとも50%、少なくとも70%又は少なくとも90%だけ阻害又は減少させるのに十分な量である、項目1～64のいずれか一項に記載の方法。

(項目66)

前記接触させるステップは、インピトロ、インピボ、インサイチュ又はエクスピボにおけるものである、項目1～65のいずれか一項に記載の方法。

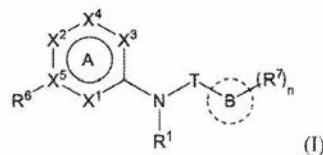
(項目67)

前記接触させるステップは、前記癌細胞を有する対象に前記EHT2阻害剤及び前記1つ又は複数の追加の治療薬を投与することによるインピボにおけるものである、項目1～66のいずれか一項に記載の方法。

(項目68)

前記EHT2阻害剤は、式(I)：

【化201】



(式中、

環Aは、フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり；

X<sup>1</sup>は、原子価が許す限り、N、CR<sup>2</sup>又はNR<sup>2</sup>，であり；

X<sup>2</sup>は、原子価が許す限り、N、CR<sup>3</sup>又はNR<sup>3</sup>，であり；

X<sup>3</sup>は、原子価が許す限り、N、CR<sup>4</sup>又はNR<sup>4</sup>，であり；

X<sup>4</sup>は、N若しくはCR<sup>5</sup>であるか、又はX<sup>4</sup>は、環Aが、少なくとも1つのN原子を

含む 5 員ヘテロアリールであるように不在であり；

$X^5$  は、原子価が許す限り、C 又はN であり；

B は、不在であるか、又は  $C_6 - C_{10}$  アリール、 $C_3 - C_{10}$  シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール並びにN、O 及びS から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される環構造であり；

B が存在する場合、T は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ若しくは  $C_1 - C_6$  アルコキシの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された  $C_1 - C_6$  アルキレンリンカー、 $C_2 - C_6$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2 - C_6$  アルキニレンリンカーであるか；又は B が不在である場合、T は、H であり、及び n は、0 であるか；又は B が不在である場合、T は、( $R^7$ )<sub>n</sub> で任意選択的に置換された  $C_1 - C_6$  アルキルであるか；又は B が不在である場合、T 及び  $R^1$  は、それらが結合されている原子と一緒に、それぞれ ( $R^7$ )<sub>n</sub> で任意選択的に置換されている 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル又は 5 ~ 6 員ヘテロアリールを任意選択的に形成し；

$R^1$  は、H 又は  $C_1 - C_4$  アルキルであり；

$R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_6$  アルコキシル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $NR^a R^b$ 、 $C(O)NR^a R^b$ 、 $NR^a C(O)R^b$ 、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール及び  $C_1 - C_6$  アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 - C_6$  アルコキシル及び  $C_1 - C_6$  アルキルは、ハロ、OR<sup>a</sup> 又は  $NR^a R^b$  の 1 つ又は複数で任意選択的に置換されており、ここで、 $R^a$  及び  $R^b$  のそれぞれは、独立に、H 若しくは  $C_1 - C_6$  アルキルであるか、又は  $R^3$  は、-  $Q^1 - T^1$  であり、ここで、 $Q^1$  は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ若しくは  $C_1 - C_6$  アルコキシルの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された  $C_1 - C_6$  アルキレンリンカー、 $C_2 - C_6$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2 - C_6$  アルキニレンリンカーであり、及び  $T^1$  は、H、ハロ、シアノ、 $NR^8 R^9$ 、 $C(O)NR^8 R^9$ 、 $OR^8$ 、 $OR^9$  又は  $R^S 1$  であり、ここで、 $R^S 1$  は、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、フェニル、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールであり、及び  $R^S 1$  は、ハロ、 $C_1 - C_6$  アルキル、ヒドロキシル、オキソ、-  $C(O)R^9$ 、-  $SO_2 R^8$ 、-  $SO_2 N(R^8)2$ 、-  $NR^8 C(O)R^9$ 、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又は  $C_1 - C_6$  アルコキシルの 1 つ又は複数で任意選択的に置換されているか；又は環 A が、少なくとも 1 つの N 原子を含む 5 員ヘテロアリールである場合、 $R^4$  は、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含むスピロ縮合 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり；

$R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  のそれぞれは、独立に、H 又は  $C_1 - C_3$  アルキルであり；

$R^5$  は、H、F、Br、シアノ、 $C_1 - C_6$  アルコキシル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $NR^a R^b$ 、 $C(O)NR^a R^b$ 、 $NR^a C(O)R^b$ 、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、OR<sup>a</sup> 又は  $NR^a R^b$  の 1 つ又は複数で任意選択的に置換された  $C_1 - C_6$  アルキル並びに 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルで任意選択的に置換された  $C_2 - C_6$  アルキニルからなる群から選択され；ここで、前記  $C_3 - C_8$  シクロアルキル又は 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、 $C(O)R^a$ 、 $OR^a$ 、 $NR^a R^b$ 、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、-  $C_1 - C_6$  アルキレン - 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル又はハロ、OR<sup>a</sup> 若しくは  $NR^a R^b$  の 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された  $C_1 - C_4$  アルキルの 1 つ又は複数で任意選択的に置換されており、ここで、 $R^a$  及び  $R^b$  のそれぞれは、独立に、H 又は  $C_1 - C_6$  アルキルであり；又は

$R^5$  及び  $R^3$  若しくは  $R^4$  の 1 つは、それらが結合されている原子と一緒に、フェニル又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールを形成するか；又は  $R^5$  及び  $R^3$ ，若しくは  $R^4$ ，の 1 つは、それらが結合されている原子と一緒に、5 員若しくは 6 員ヘテロアリールを形成し、ここで、形成されるフェニル又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールは、ハロ、 $C_1 - C_3$  アルキル、ヒドロキシル又は  $C_1 - C_3$  アルコキシルの 1 つ又複数で任意選択的に

置換されており；

R<sup>6</sup> は、 X<sup>5</sup> が N であり、及び環 A が 6 員ヘテロアリールである場合に不在であるか；又は R<sup>6</sup> は、 - Q<sup>1</sup> - T<sup>1</sup> であり、ここで、 Q<sup>1</sup> は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ若しくは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシルの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンリンカー、 C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレンリンカー若しくは C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニレンリンカーであり、及び T<sup>1</sup> は、 H、ハロ、シアノ、 N R<sup>8</sup> R<sup>9</sup>、 C(O) N R<sup>8</sup> R<sup>9</sup>、 C(O) R<sup>9</sup>、 O R<sup>8</sup>、 O R<sup>9</sup> 又は R<sup>S 1</sup> であり、ここで、 R<sup>S 1</sup> は、 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、フェニル、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールであり、及び R<sup>S 1</sup> は、ハロ、 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 - C(O) R<sup>9</sup>、 - S O<sub>2</sub> R<sup>8</sup>、 - S O<sub>2</sub> N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、 - N R<sup>8</sup> C(O) R<sup>9</sup>、 N R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> 又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシルの 1 つ又は複数で任意選択的に置換されており；及び R<sup>6</sup> は、 N R<sup>8</sup> C(O) N R<sup>1 2</sup> R<sup>1 3</sup> ではなく；又は

R<sup>6</sup> 及び R<sup>2</sup> 若しくは R<sup>3</sup> の 1 つは、それらが結合されている原子と一緒に、フェニル又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールを形成するか；又は R<sup>6</sup> 及び R<sup>2</sup>，若しくは R<sup>3</sup>，の 1 つは、それらが結合されている原子と一緒に、5 員若しくは 6 員ヘテロアリールを形成し、ここで、形成される前記フェニル又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールは、ハロ、 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ヒドロキシル、オキソ(=O)、 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシル又は - Q<sup>1</sup> - T<sup>1</sup> の 1 つ又は複数で任意選択的に置換されており；

各 R<sup>7</sup> は、独立に、オキソ(=O) 又は - Q<sup>2</sup> - T<sup>2</sup> であり、ここで、各 Q<sup>2</sup> は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、若しくは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシルの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンリンカー、 C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレンリンカー若しくは C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニレンリンカーであり、及び各 T<sup>2</sup> は、独立に、H、ハロ、シアノ、 O R<sup>1 0</sup>、 O R<sup>1 1</sup>、 C(O) R<sup>1 1</sup>、 N R<sup>1 0</sup> R<sup>1 1</sup>、 C(O) N R<sup>1 0</sup> R<sup>1 1</sup>、 N R<sup>1 0</sup> C(O) R<sup>1 1</sup>、 5 ~ 10 員ヘテロアリール、 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル又は N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 5 ~ 10 員ヘテロアリール、 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル又は 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、 N R<sup>x</sup> R<sup>y</sup> で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、シアノ、 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、 - S O<sub>2</sub> R<sup>8</sup> 又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシルの 1 つ又は複数で任意選択的に置換されており、 R<sup>x</sup> 及び R<sup>y</sup> のそれぞれは、独立に、H 又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；及び R<sub>7</sub> は、 H 又は C(O) O R<sup>8</sup> ではなく；

各 R<sup>8</sup> は、独立に、H 又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；

各 R<sup>9</sup> は、独立に、 - Q<sup>3</sup> - T<sup>3</sup> であり、ここで、 Q<sup>3</sup> は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシルの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンリンカー、 C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレンリンカー若しくは C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニレンリンカーであり、及び T<sup>3</sup> は、H、ハロ、 O R<sup>1 2</sup>、 O R<sup>1 3</sup>、 N R<sup>1 2</sup> R<sup>1 3</sup>、 N R<sup>1 2</sup> C(O) R<sup>1 3</sup>、 C(O) N R<sup>1 2</sup> R<sup>1 3</sup>、 C(O) R<sup>1 3</sup>、 S(O)<sub>2</sub> R<sup>1 3</sup>、 S(O)<sub>2</sub> N R<sup>1 2</sup> R<sup>1 3</sup> 又は R<sup>S 2</sup> であり、ここで、 R<sup>S 2</sup> は、 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、及び R<sup>S 2</sup> は、1 つ又は複数の - Q<sup>4</sup> - T<sup>4</sup> で任意選択的に置換されており、ここで、各 Q<sup>4</sup> は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシルの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキレンリンカー、 C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニレンリンinker 若しくは C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキニレンリンinker であり、及び各 T<sup>4</sup> は、独立に、H、ハロ、シアノ、 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 5 ~ 6 員ヘテロアリール、 O R<sup>c</sup>、 C(O) R<sup>c</sup>、 S(O)<sub>2</sub> R<sup>c</sup>、 N R<sup>c</sup> R<sup>d</sup>、 C(O) N R<sup>c</sup> R<sup>d</sup> 並びに N R<sup>c</sup> C(O) R<sup>d</sup> からなる群から選択され、 R<sup>c</sup> 及び R<sup>d</sup> のそれぞれは、独立に、H 又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであるか；又は - Q<sup>4</sup> - T

<sup>4</sup> は、オキソであり；又は

$R^8$  及び  $R^9$  は、それらが結合されている窒素原子と一緒に、1つ又は複数の -  $Q^5$  -  $T^5$  で任意選択的に置換されている、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、各  $Q^5$  は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_3$  アルキレンリンカー、 $C_2$  -  $C_3$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2$  -  $C_3$  アルキニレンリンカーであり、及び各  $T^5$  は、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_3$  -  $C_8$  シクロアルキル、 $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、 $OR^e$ 、 $C(O)R^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 $S(O)_2NR^eR^f$ 、 $NR^eR^f$ 、 $C(O)NR^eR^f$  並びに  $NR^eC(O)R^f$  からなる群から選択され、 $R^e$  及び  $R^f$  のそれぞれは、独立に、H 又は  $C_1$  -  $C_6$  アルキルであるか；又は -  $Q^5$  -  $T^5$  は、オキソであり；

$R^{10}$  は、H 及び  $C_1$  -  $C_6$  アルキルからなる群から選択され；

$R^{11}$  は、-  $Q^6$  -  $T^6$  であり、ここで、 $Q^6$  は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ若しくは  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシルの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_6$  アルキレンリンカー、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2$  -  $C_6$  アルキニレンリンカーであり、及び  $T^6$  は、H、ハロ、 $OR^g$ 、 $NR^gR^h$ 、 $NR^gC(O)R^h$ 、 $C(O)NR^gR^h$ 、 $C(O)R^g$ 、 $S(O)_2R^g$  又は  $R^{S^3}$  であり、ここで、 $R^g$  及び  $R^h$  のそれぞれは、独立に、H、フェニル、 $C_3$  -  $C_8$  シクロアルキル又は  $C_3$  -  $C_8$  シクロアルキルで任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_6$  アルキルであるか、又は  $R^g$  及び  $R^h$  は、それらが結合されている窒素原子と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し、及び  $R^{S^3}$  は、 $C_3$  -  $C_8$  シクロアルキル、 $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、及び  $R^{S^3}$  は、1 つ又は複数の -  $Q^7$  -  $T^7$  で任意選択的に置換されており、ここで、各  $Q^7$  は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_3$  アルキレンリンカー、 $C_2$  -  $C_3$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2$  -  $C_3$  アルキニレンリンカーであり、及び各  $T^7$  は、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_3$  -  $C_8$  シクロアルキル、 $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、 $OR^j$ 、 $C(O)R^j$ 、 $NR^jR^k$ 、 $C(O)NR^jR^k$ 、 $S(O)_2R^j$  並びに  $NR^jC(O)R^k$  からなる群から選択され、 $R^j$  及び  $R^k$  のそれぞれは、独立に、H 又は 1 つ若しくは複数のハロで任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_6$  アルキルであるか；又は -  $Q^7$  -  $T^7$  は、オキソであり；又は

$R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それらが結合されている窒素原子と一緒に、ハロ、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル、ヒドロキシル若しくは  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシルの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換されている、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

$R^{12}$  は、H 又は  $C_1$  -  $C_6$  アルキルであり；

$R^{13}$  は、それぞれ 1 つ又は複数の -  $Q^8$  -  $T^8$  で任意選択的に置換されている  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_3$  -  $C_8$  シクロアルキル、 $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、ここで、各  $Q^8$  は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_3$  アルキレンリンカー、 $C_2$  -  $C_3$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2$  -  $C_3$  アルキニレンリンカーであり、及び各  $T^8$  は、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_3$  -  $C_8$  シクロアルキル、 $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル並びに 5 ~ 6 員ヘテロアリール

からなる群から選択されるか；又は - Q<sup>8</sup> - T<sup>8</sup> は、オキソであり；及び  
n は、0、1、2、3 又は 4 である)

の化合物若しくはその互変異性体又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩であり、ただし、前記式 (I) の化合物は、

2 - シクロヘキシリル - 6 - メトキシ - N - [ 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 7 - [ 3 - ( 1 - ピロリジニル ) プロポキシ ] - 4 - キナゾリンアミン；

N - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) - 6 - メトキシ - 2 - ( 4 - メチル - 1,4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - 7 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - アミン；

2 - ( 4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) - N - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) - 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - アミン；又は

2 - ( 4 - イソプロピル - 1,4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - N - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) - 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - アミン

ではない、項目 1 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 9 )

( 1 ) 前記 E H M T 2 阻害剤は、

4 - ( ( ( 2 - ( ( 1 - アセチルインドリン - 6 - イル ) アミノ ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ベンゼンスルホンアミド；

5 - プロモ - N<sup>4</sup> - ( 4 - フルオロフェニル ) - N<sup>2</sup> - ( 4 - メトキシ - 3 - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) ピリミジン - 2,4 - ジアミン；

N<sup>2</sup> - ( 4 - メトキシ - 3 - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) - N<sup>4</sup> - ( 5 - ( t e r t - ペンチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) ピリミジン - 2,4 - ジアミン；

4 - ( ( 2,4 - ジクロロ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 3 - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) アミノ ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル；

N - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イルメトキシ ) ピリミジン - 4 - アミン；

N - ( 3,5 - ジフルオロベンジル ) - 2 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) ピリミジン - 4 - アミン；

N - ( ( ( 4 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロピル ) ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) メチル ) ベンズアミド；

N - ( 2 - ( ( 2 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) エチル ) ベンズアミド；及び

2 - ( ヘキサヒドロ - 4 - メチル - 1 H - 1,4 - ジアゼピン - 1 - イル ) - 6,7 - ジメトキシ - N - [ 1 - ( フェニルメチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 4 - キナゾリンアミン

からなる群から選択される化合物ではなく；

( 2 ) T が結合であり、B が置換フェニルであり、及び R<sup>6</sup> が N R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> であり、ここで、R<sup>9</sup> が - Q<sup>3</sup> - R<sup>S 2</sup> であり、及び R<sup>S 2</sup> が、任意選択的に置換された 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル又は 5 ~ 6 員ヘテロアリールである場合、B は、( i ) - Q<sup>2</sup> - O R<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ( ここで、R<sup>1 1</sup> は、- Q<sup>6</sup> - R<sup>S 3</sup> であり、及び Q<sup>6</sup> は、任意選択的に置換された C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンリンカー、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレンリンカー又は C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニレンリンカーである ) 及び ( i i ) - Q<sup>2</sup> - N R<sup>1 0</sup> R<sup>1 1</sup> ( ここで、R<sup>1 1</sup> は、- Q<sup>6</sup> - R<sup>S 3</sup> である ) から選択される少なくとも 1 つの置換基で任意選択的に置換されており；

( 3 ) T が結合であり、及び B が、任意選択的に置換されたフェニルである場合、R<sup>6</sup> は、O R<sup>9</sup> 又は N R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> ではなく、ここで、R<sup>9</sup> は、任意選択的に置換されたナフチル

であり；

(4) T が結合であり、及び B が、任意選択的に置換されたフェニル、ナフチル、インダニル又は 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチルである場合、R<sup>6</sup> は、NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> ではなく、ここで、R<sup>9</sup> は、任意選択的に置換されたフェニル、ナフチル、インダニル又は 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチルであり；

(5) T が結合であり、及び B が、任意選択的に置換されたフェニル又はチアゾリルである場合、R<sup>6</sup> は、任意選択的に置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル又は NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> ではなく、ここで、R<sup>9</sup> は、任意選択的に置換されたイミダゾリル又は 6 ~ 10 員ヘテロアリールであり；又は

(6) T が C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンリンカーであり、及び B が不在であるか、又は任意選択的に置換された C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール若しくは 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルである場合又は T が結合であり、及び B が、任意選択的に置換された C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキル若しくは 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルである場合、R<sup>6</sup> は、NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>13</sup> ではなく；

(7) X<sup>1</sup> 及び X<sup>3</sup> が N であり、X<sup>2</sup> が CR<sup>3</sup> であり、X<sup>4</sup> が CR<sup>5</sup> であり、X<sup>5</sup> が C であり、R<sup>5</sup> が、1 つ又は複数の C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルで任意選択的に置換された 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、且つ R<sup>6</sup> 及び R<sup>3</sup> が、それらが結合されている原子と一緒に、任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシルの 1 つ又は複数で置換されているフェニルを形成する場合、B は、不在、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキル又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、又は

(8) X<sup>2</sup> 及び X<sup>3</sup> が N であり、X<sup>1</sup> が CR<sup>2</sup> であり、X<sup>4</sup> が CR<sup>5</sup> であり、X<sup>5</sup> が C であり、R<sup>5</sup> が C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル又は 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、それぞれが 1 つ又は複数の C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルで任意選択的に置換されており、且つ R<sup>6</sup> 及び R<sup>2</sup> が、それらが結合されている原子と一緒に、任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシルの 1 つ又は複数で置換されているフェニルを形成する場合、B は、不在、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキル又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールである、項目 1 ~ 68 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 70)

前記環 A は、6 員ヘテロアリールであり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> 及び X<sup>4</sup> の少なくとも 1 つは、N であり、且つ X<sup>5</sup> は、C である、項目 1 ~ 69 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 71)

前記環 A は、6 員ヘテロアリールであり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> 及び X<sup>4</sup> の 2 つは、N であり、且つ X<sup>5</sup> は、C である、項目 1 ~ 70 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 72)

R<sup>6</sup> 及び R<sup>2</sup> 若しくは R<sup>3</sup> の 1 つは、それらが結合されている前記環 A と一緒に、6, 5 - 縮合二環式ヘテロアリールを形成するか；又は R<sup>6</sup> 及び R<sup>2</sup>，若しくは R<sup>3</sup>，の 1 つは、それらが結合されている前記環 A と一緒に、6, 5 - 縮合二環式ヘテロアリールを形成する、項目 1 ~ 71 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 73)

R<sup>6</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> の少なくとも 1 つは、H ではない、項目 1 ~ 72 のいずれか一項に記載の方法。

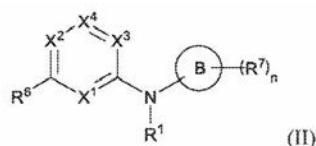
(項目 74)

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> の 1 つ又は複数が存在する場合、R<sup>6</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> の少なくとも 1 つは、H ではない、項目 1 ~ 73 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 75)

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (II) :

## 【化202】



(式中、

環Bは、フェニル又はピリジルであり、

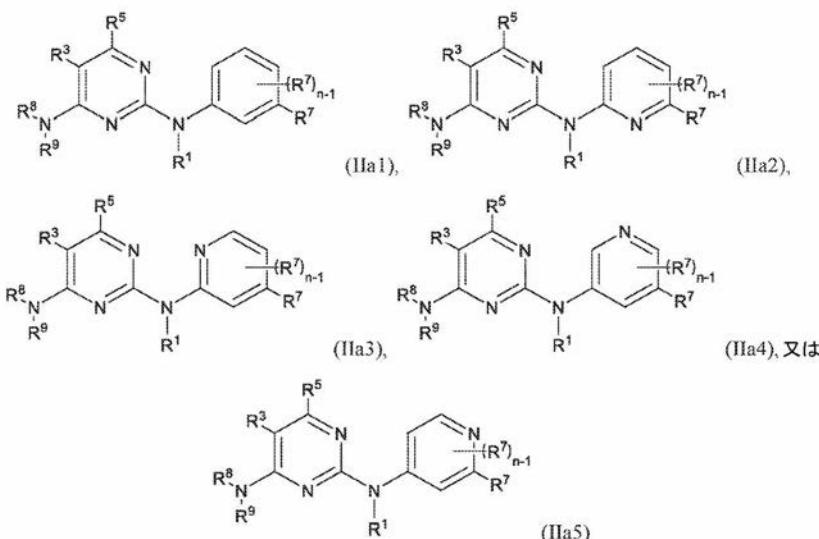
$X^1$ 及び $X^2$ の1つ又は両方は、Nである一方、 $X^3$ は、CR<sup>4</sup>であり、及び $X^4$ は、CR<sup>5</sup>であるか、又は $X^1$ 及び $X^3$ の1つ又は両方は、Nである一方、 $X^2$ は、CR<sup>3</sup>であり、 $X^4$ は、CR<sup>5</sup>であり；及び  
 $n$ は、1、2又は3である)

の化合物である、項目1～74のいずれか一項に記載の方法。

(項目76)

前記EHTM2阻害剤は、式(IIa1)、(IIa2)、(IIa3)、(IIa4)又は(IIa5)：

## 【化203】



の化合物である、項目1～75のいずれか一項に記載の方法。

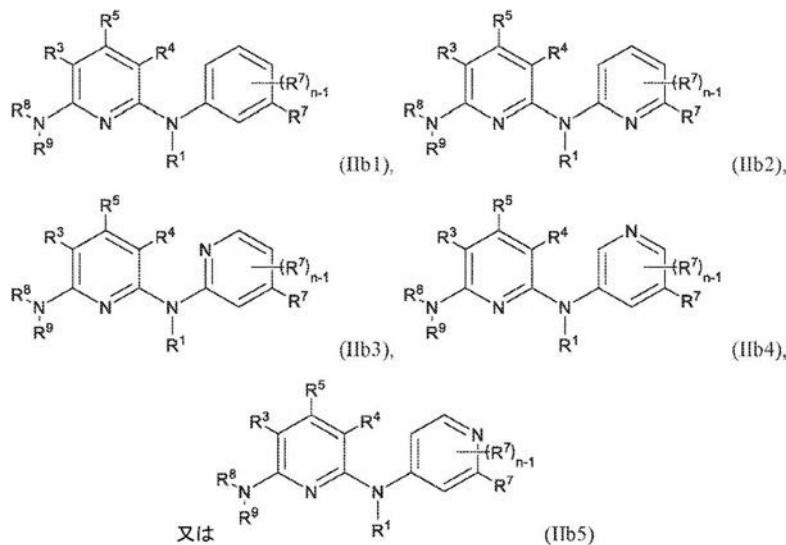
(項目77)

R<sup>3</sup>及びR<sup>5</sup>の最大で1つは、Hではない、項目1～76のいずれか一項に記載の方法。

(項目78)

前記EHTM2阻害剤は、式(IIb1)、(IIb2)、(IIb3)、(IIb4)又は(IIb5)：

## 【化204】



の化合物である、項目1～77のいずれか一項に記載の方法。

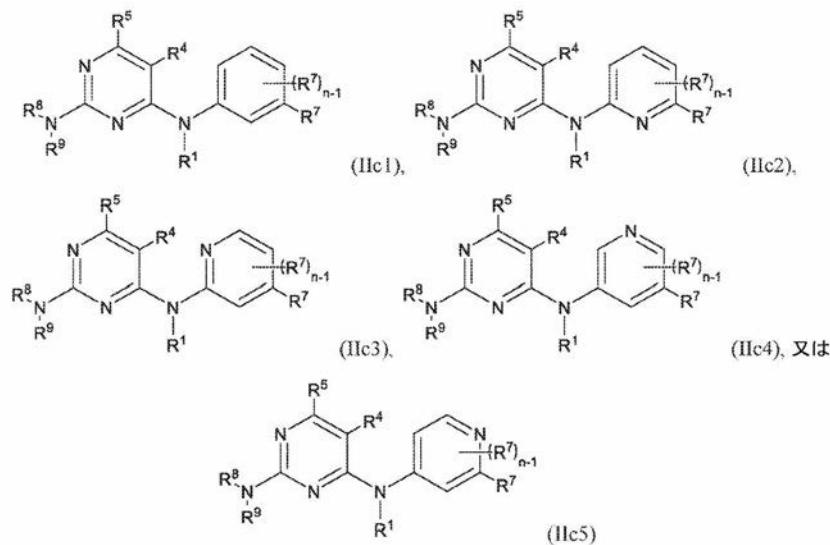
(項目79)

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の最大で1つは、Hではない、項目1～78のいずれか一項に記載の方法。

(項目80)

前記EHMT2阻害剤は、式(IIC1)、(IIC2)、(IIC3)、(IIC4)  
又は(IIC5)：

## 【化205】



の化合物である、項目1～79のいずれか一項に記載の方法。

(項目81)

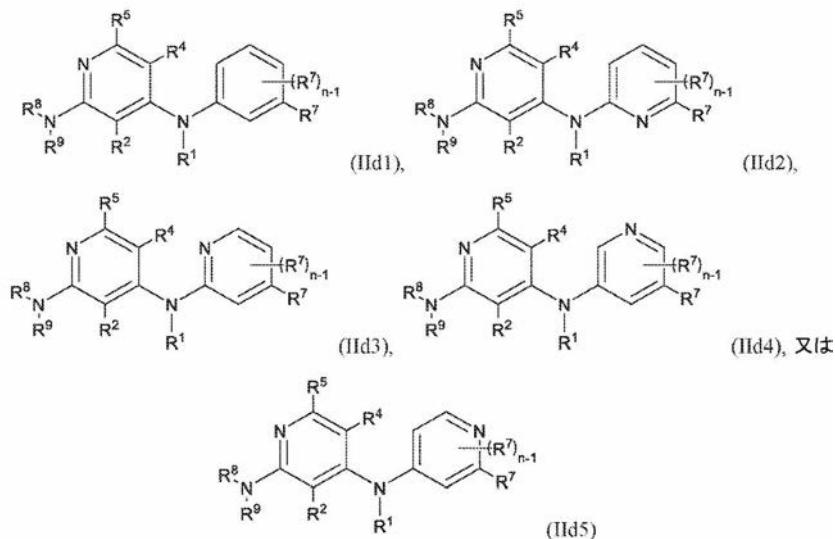
R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の最大で1つは、Hではない、項目1～80のいずれか一項に記載の方法。

。

(項目82)

前記EHMT2阻害剤は、式(IID1)、(IID2)、(IID3)、(IID4)  
又は(IID5)：

## 【化206】



の化合物である、項目1～81のいずれか一項に記載の方法。

(項目83)

R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の最大で1つは、Hではない、項目1～82のいずれか一項に記載の方法。

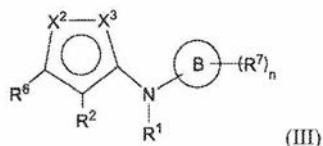
(項目84)

前記環Aは、5員ヘテロアリールである、項目1～83のいずれか一項に記載の方法。

(項目85)

前記EHMT2阻害剤は、式(III)：

## 【化207】



(式中、

環Bは、フェニル又はピリジルであり、

X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>の少なくとも1つは、Nであり；及び

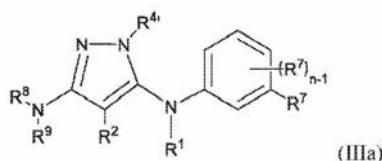
nは、1又は2である)

の化合物である、項目1～84のいずれか一項に記載の方法。

(項目86)

前記EHMT2阻害剤は、式(IIIa)：

## 【化208】



の化合物である、項目1～85のいずれか一項に記載の方法。

(項目87)

R<sup>4</sup>、及びR<sup>2</sup>の最大で1つは、Hではない、項目1～86のいずれか一項に記載の方法。

(項目88)

前記任意選択的に置換された6,5-縮合二環式ヘテロアリールは、1～4個のN原子を含む、項目1～87のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 8 9 )

T は、結合であり、及び環 B は、フェニル又はピリジルである、項目 1 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の方法。

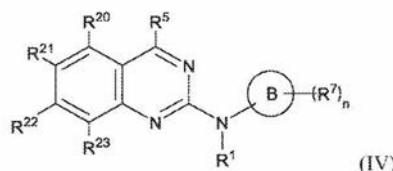
## (項目 9 0 )

n は、1 又は 2 である、項目 1 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 9 1 )

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (IV) :

【化 2 0 9】



## (式中、

環 B は、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルであり；

R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup> 及び R<sup>23</sup> のそれぞれは、独立に、H、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ヒドロキシリル又は C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシリルであり；及び

n は、1 又は 2 である)

の化合物である、項目 1 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 9 2 )

環 B は、シクロヘキシリルである、項目 1 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 9 3 )

R<sup>1</sup> は、H 又は C H<sub>3</sub> である、項目 1 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 9 4 )

n は、1 又は 2 であり、及び R<sup>7</sup> の少なくとも 1 つは、-Q<sup>2</sup>-OR<sup>1</sup> であり、ここで、R<sup>1</sup> は、-Q<sup>6</sup>-R<sup>5</sup> であり、及び Q<sup>6</sup> は、任意選択的に置換された C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンリンカー、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレンリンカー又は C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニレンリンカーである、項目 1 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 9 5 )

n は、1 又は 2 であり、及び R<sup>7</sup> の少なくとも 1 つは、-Q<sup>2</sup>-NR<sup>1</sup> であり、ここで、R<sup>1</sup> は、-Q<sup>6</sup>-R<sup>5</sup> である、項目 1 ~ 9 4 のいずれか一項に記載の方法。

。

## (項目 9 6 )

Q<sup>6</sup> は、ヒドロキシリルで任意選択的に置換された C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンリンカー、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレンリンカー又は C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニレンリンカーであり、及び R<sup>5</sup> は、1 つ又は複数の -Q<sup>7</sup>-T<sup>7</sup> で任意選択的に置換された 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルである、項目 1 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 9 7 )

Q<sup>6</sup> は、ヒドロキシリルで任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンリンカー、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレンリンカー又は C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニレンリンカーであり、及び R<sup>5</sup> は、1 つ又は複数の -Q<sup>7</sup>-T<sup>7</sup> で任意選択的に置換された C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルである、項目 1 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 9 8 )

各 Q<sup>7</sup> は、独立に、結合又は C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキレンリンinker、C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニレンリンinker 若しくは C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキニレンリンinker であり、及び各 T<sup>7</sup> は、独立に、H、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル又はフェニルである、項目 1 ~ 9 7 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 9 9 )

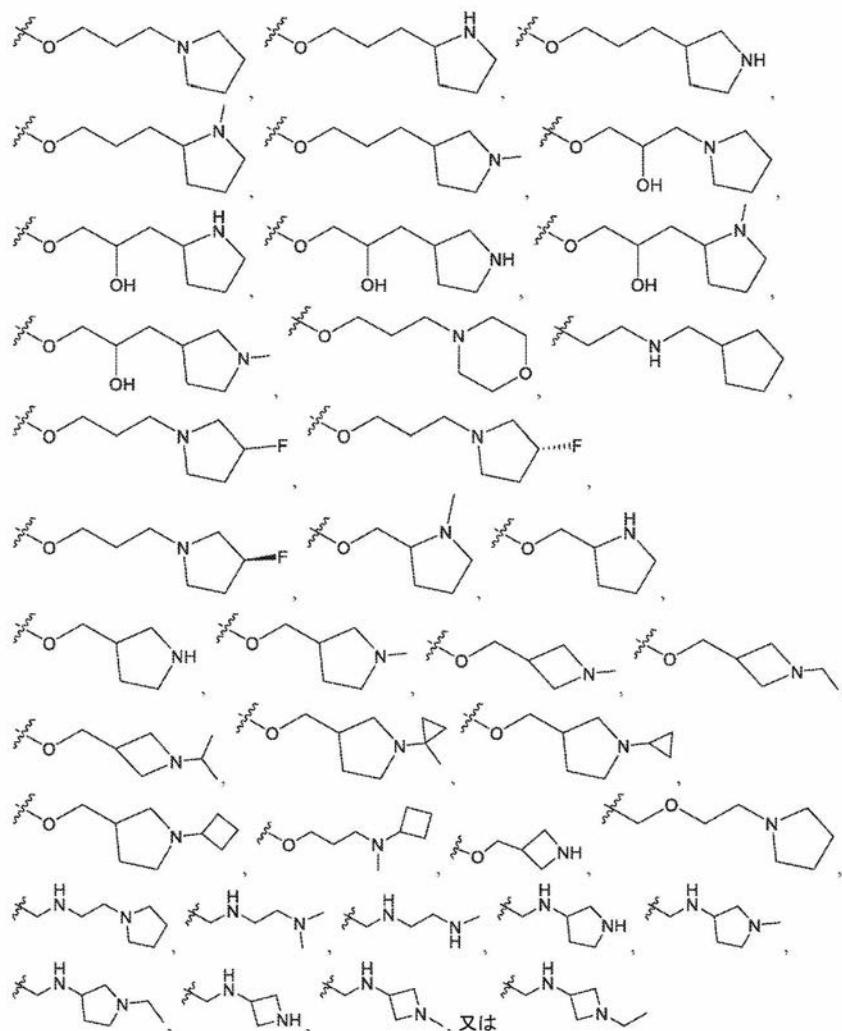
Q<sup>2</sup> は、結合又は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキレンリンinker、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニレンリンinker 若しくは C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニレンリンinker である、項目 1 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

法。

（項目 100）

R<sup>7</sup> の少なくとも 1 つは、

【化 2 1 0 】



である、項目1～99のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 0 1 )

n は、2 であり、及び前記化合物は、ハロ及びメトキシから選択される別の R<sup>7</sup> をさらに含む、項目 1 ~ 100 のいずれか一項に記載の方法。

( 項 目 1 0 2 )

環 B は、フェニル、ピリジル及びシクロヘキシルから選択され、及び前記ハロ又はメトキシは、N R<sup>1</sup> に対してパラ位にある、項目 1 ~ 101 のいずれか一項に記載の方法。

---

(項目103)

R<sup>6</sup>は、N R<sup>8</sup> R<sup>9</sup>である、項目1～102のいずれか一項に記載の方法。

---

( 項 目 1 0 4 )

R<sup>9</sup>は、-Q<sup>3</sup>-T<sup>3</sup>であり、ここで、T<sup>3</sup>は、OR<sup>1 2</sup>、NR<sup>1 2</sup>C(O)R<sup>1 3</sup>、C(O)R<sup>1 3</sup>、C(O)NR<sup>1 2</sup>R<sup>1 3</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1 2</sup>R<sup>1 3</sup>又はR<sup>S 2</sup>である  
、項目1~103のいずれか一項に記載の方法。

（項目105）

Q<sup>3</sup>は、ヒドロキシルで任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニレンリンカー又はC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニレンリンカーである、項目1~104のいずれか一項に記載の方法。

（項目106）

$R^S^2$  は、  $C_3 - C_6$  シクロアルキル、フェニル、4～12員ヘテロシクロアルキル又は5～10員ヘテロアリールであり、及び  $R^S^2$  は、1つ又は複数の  $-Q^4 - T^4$  で任意選択的に置換されている、項目1～105のいずれか一項に記載の方法。

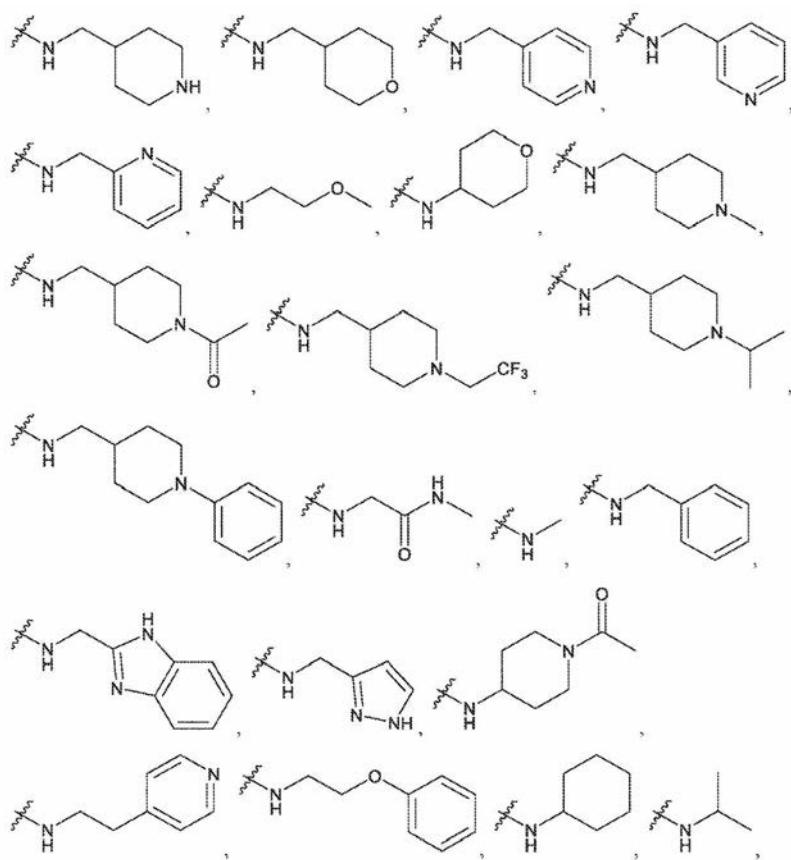
( 項 目 1 0 7 )

各  $Q^4$  は、独立に、結合又はヒドロキシル及びハロの 1 つ又は複数で任意選択的に置換された  $C_1 - C_3$  アルキレンリンカー、 $C_2 - C_3$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2 - C_3$  アルキニレンリンカーであり、及び各  $T^4$  は、独立に、H、ハロ、 $C_1 - C_6$  アルキル又はフェニルであるか；又は  $-Q^4 - T^4$  は、オキソである、項目 1 ~ 106 のいずれか一項に記載の方法。

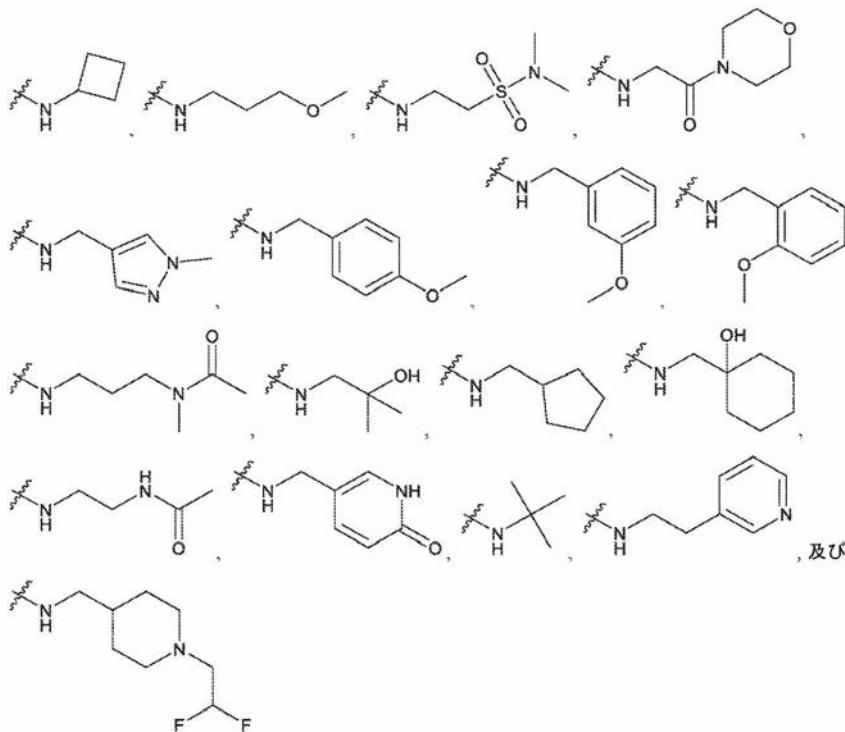
( 項 目 1 0 8 )

R<sup>6</sup> 又は N R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> は、

【化 2 1 1】



## 【化212】



からなる群から選択される、項目1～107のいずれか一項に記載の方法。

(項目109)

Bは、不在であり、及びTは、非置換C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであるか、又はTは、少なくとも1つのR<sup>7</sup>で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである、項目1～108のいずれか一項に記載の方法。

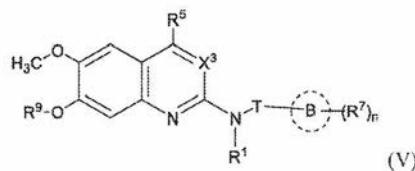
(項目110)

Bは、4～12員ヘテロシクロアルキルであり、及びTは、非置換C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである、項目1～109のいずれか一項に記載の方法。

(項目111)

前記E H M T 2 阻害剤は、式(V)：

【化213】



(式中、

環Bは、不在であるか、又はC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルであり；

X<sup>3</sup>は、N又はC R<sup>4</sup>であり、ここで、R<sup>4</sup>は、H又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり；

R<sup>1</sup>は、H又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり；又は

Bが不在である場合、T及びR<sup>1</sup>は、それらが結合されている原子と一緒に、それぞれ(R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>で任意選択的に置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル又は5～6員ヘテロアリールを任意選択的に形成するか；又はBが不在である場合、Tは、Hであり、及びnは、0であり；

各R<sup>7</sup>は、独立に、オキソ(=O)又は-Q<sup>2</sup>-T<sup>2</sup>であり、ここで、各Q<sup>2</sup>は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ若しくは複数で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニレンリンカー若しくはC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニレン

リンカーであり、及び各 T<sup>2</sup> は、独立に、H、ハロ、OR<sup>1 0</sup>、OR<sup>1 1</sup>、C(O)R<sup>1</sup><sub>1</sub>、NR<sup>1 0</sup>R<sup>1 1</sup>、C(O)NR<sup>1 0</sup>R<sup>1 1</sup>、NR<sup>1 0</sup>C(O)R<sup>1 1</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル又はN、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル又は4~12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシル、オキソ、N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており、R<sup>x</sup>及びR<sup>y</sup>のそれぞれは、独立に、H又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；及びR<sub>7</sub>は、H又はC(O)OR<sup>8</sup>ではなく；

R<sup>5</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル並びにN、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル及び4~12員ヘテロシクロアルキルは、4~7員ヘテロシクロアルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン-4~7員ヘテロシクロアルキル、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又はハロ若しくはOR<sup>a</sup>の1つ若しくは複数で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており；

R<sup>9</sup>は、-Q<sup>3</sup>-T<sup>3</sup>であり、ここで、Q<sup>3</sup>は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ若しくは複数で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレンリンカー若しくはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレンリンカーであり、及びT<sup>3</sup>は、1つ又は複数の-Q<sup>4</sup>-T<sup>4</sup>で任意選択的に置換されている、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、各Q<sup>4</sup>は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>アルケニレンリンカー若しくはC<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>アルキニレンリンカーであり、及び各T<sup>4</sup>は、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、OR<sup>c</sup>、C(O)R<sup>c</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>並びにNR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>からなる群から選択され、R<sup>c</sup>及びR<sup>d</sup>のそれぞれは、独立に、H又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであるか；又は-Q<sup>4</sup>-T<sup>4</sup>は、オキソであり；及び

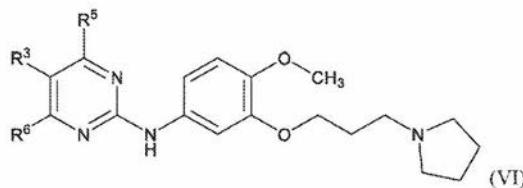
nは、0、1又は2である)

の化合物である、項目1~110のいずれか一項に記載の方法。

(項目112)

前記E H M T 2 阻害剤は、式(VI)：

【化214】



(式中、

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、独立に、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル及びNR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>からなる群から選択されるか、又はR<sup>6</sup>及びR<sup>3</sup>は、それらが結合されている原子と一緒に、フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリールを形成する)

の化合物である、項目1~111のいずれか一項に記載の方法。

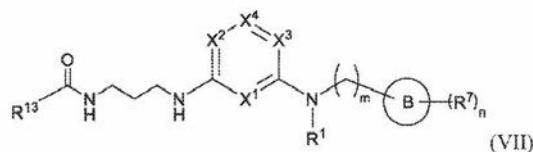
(項目113)

R<sup>6</sup>は、メチルである、項目1~112のいずれか一項に記載の方法。

(項目114)

前記E H M T 2 阻害剤は、式(VII)：

## 【化215】



(式中、mは、1又は2であり、及びnは、0、1又は2である)  
の化合物である、項目1~113のいずれか一項に記載の方法。

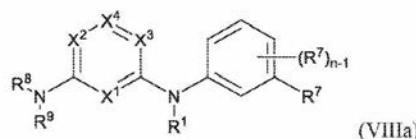
(項目115)

X<sup>1</sup>及びX<sup>3</sup>の両方は、Nである一方、X<sup>2</sup>は、CR<sup>3</sup>であり、及びX<sup>4</sup>は、CR<sup>5</sup>である、項目1~114のいずれか一項に記載の方法。

(項目116)

前記EHMT2阻害剤は、式(VIIIa)：

## 【化216】



(式中、

X<sup>1</sup>は、N又はCR<sup>2</sup>であり；

X<sup>2</sup>は、N又はCR<sup>3</sup>であり；

X<sup>3</sup>は、N又はCR<sup>4</sup>であり；

X<sup>4</sup>は、N又はCR<sup>5</sup>であり；

R<sup>2</sup>は、H、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル及びハロ、OR<sup>a</sup>又はNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>の1つ又は複数で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群から選択され；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>のそれぞれは、Hであり；及び

R<sup>5</sup>は、独立に、H、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル及びハロ又はOR<sup>a</sup>の1つ又は複数で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群から選択され；又は

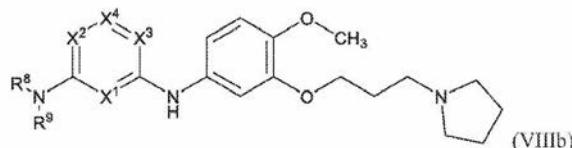
R<sup>5</sup>及びR<sup>3</sup>若しくはR<sup>4</sup>の1つは、それらが結合されている原子と一緒に、フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリールを形成するか；又はR<sup>5</sup>及びR<sup>3</sup>、若しくはR<sup>4</sup>、の1つは、それらが結合されている原子と一緒に、5員若しくは6員ヘテロアリールを形成し、ここで、形成される前記フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリールは、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ヒドロキシル又はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており；

ここで、R<sub>2</sub>又はR<sub>5</sub>の少なくとも1つは、Hではない)  
の化合物である、項目1~115のいずれか一項に記載の方法。

(項目117)

前記EHMT2阻害剤は、式(VIIIb)：

## 【化217】



(式中、

X<sup>1</sup>は、N又はCR<sup>2</sup>であり；

X<sup>2</sup>は、N又はCR<sup>3</sup>であり；

X<sup>3</sup>は、N又はCR<sup>4</sup>であり；

X<sup>4</sup>は、N又はCR<sup>5</sup>であり；

R<sup>2</sup>は、H、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群から選択さ

れ、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれHであり；及び

R<sup>5</sup>は、H、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群から選択され；又は

R<sup>5</sup>及びR<sup>3</sup>若しくはR<sup>4</sup>の1つは、それらが結合されている原子と一緒に、フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリールを形成するか；又はR<sup>5</sup>及びR<sup>3</sup>、若しくはR<sup>4</sup>、の1つは、それらが結合されている原子と一緒に、5員若しくは6員ヘテロアリールを形成し、ここで、形成される前記フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリールは、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ヒドロキシリル又はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシリルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており；

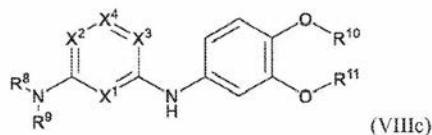
ここで、R<sub>2</sub>又はR<sub>5</sub>の少なくとも1つは、Hではない)

の化合物である、項目1~116のいずれか一項に記載の方法。

(項目118)

前記E H M T 2 阻害剤は、式(VIIIc)：

【化218】



(式中、

X<sup>1</sup>は、N又はC R<sup>2</sup>であり；

X<sup>2</sup>は、N又はC R<sup>3</sup>であり；

X<sup>3</sup>は、N又はC R<sup>4</sup>であり；

X<sup>4</sup>は、N又はC R<sup>5</sup>であり；

R<sup>2</sup>は、H、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群から選択され、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>のそれぞれは、Hであり；及び

R<sup>5</sup>は、H、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群から選択され；又は

R<sup>5</sup>及びR<sup>3</sup>若しくはR<sup>4</sup>の1つは、それらが結合されている原子と一緒に、フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリールを形成するか；又はR<sup>5</sup>及びR<sup>3</sup>、若しくはR<sup>4</sup>、の1つは、それらが結合されている原子と一緒に、5員若しくは6員ヘテロアリールを形成し、ここで、形成される前記フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリールは、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ヒドロキシリル又はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシリルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており；

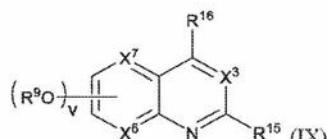
ここで、R<sub>2</sub>又はR<sub>5</sub>の少なくとも1つは、Hではない)

の化合物である、項目1~117のいずれか一項に記載の方法。

(項目119)

前記E H M T 2 阻害剤は、(IX)：

【化219】



(式中、

X<sup>6</sup>は、N又はC Hであり；

X<sup>7</sup>は、N又はC Hであり；

X<sup>3</sup>は、N又はC R<sup>4</sup>であり；

R<sup>4</sup>は、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>Cアルキルからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシリル及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、ハロ

、 $OR^a$  又は  $NR^aR^b$  の 1 つ又は複数で任意選択的に置換されており、ここで、 $R^a$  及び  $R^b$  のそれぞれは、独立に、 $H$  又は  $C_1 - C_6$  アルキルであり；

各  $R^9$  は、独立に、 $-Q^3 - T^3$  であり、ここで、 $Q^3$  は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1 - C_6$  アルコキシルの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された  $C_1 - C_6$  アルキレンリンカー、 $C_2 - C_6$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2 - C_6$  アルキニレンリンカーであり、及び  $T^3$  は、 $H$ 、ハロ、 $OR^{1-2}$ 、 $OR^{1-3}$ 、 $NR^{1-2}R^{1-3}$ 、 $NR^{1-2}C(O)R^{1-3}$ 、 $C(O)NR^{1-2}R^{1-3}$ 、 $C(O)R^{1-3}$ 、 $S(O)R^{1-3}$ 、 $S(O)NR^{1-2}R^{1-3}$  又は  $R^S^2$  であり、ここで、 $R^S^2$  は、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $N$ 、 $O$  及び  $S$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 個ヘテロシクロアルキル又は 5 ~ 10 個ヘテロアリールであり、及び  $R^S^2$  は、1 つ又は複数の  $-Q^4 - T^4$  で任意選択的に置換されており、ここで、各  $Q^4$  は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1 - C_6$  アルコキシの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1 - C_3$  アルキレンリンカー、 $C_2 - C_3$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2 - C_3$  アルキニレンリンカーであり、及び各  $T^4$  は、独立に、 $H$ 、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $N$ 、 $O$  及び  $S$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 個ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 個ヘテロアリール、 $OR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $NR^cR^d$ 、 $C(O)NR^cR^d$  並びに  $NR^cC(O)R^d$  からなる群から選択され、 $R^c$  及び  $R^d$  のそれぞれは、独立に、 $H$  又は  $C_1 - C_6$  アルキルであるか；又は  $-Q^4 - T^4$  は、オキソであり；又は

$R^{1-2}$  は、 $H$  又は  $C_1 - C_6$  アルキルであり；

$R^{1-3}$  は、それぞれ 1 つ又は複数の  $-Q^8 - T^8$  で任意選択的に置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $N$ 、 $O$  及び  $S$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 個ヘテロシクロアルキル又は 5 ~ 10 個ヘテロアリールであり、ここで、各  $Q^8$  は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1 - C_6$  アルコキシの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1 - C_3$  アルキレンリンカー、 $C_2 - C_3$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2 - C_3$  アルキニレンリンカーであり、及び各  $T^8$  は、独立に、 $H$ 、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $N$ 、 $O$  及び  $S$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 個ヘテロシクロアルキル並びに 5 ~ 6 個ヘテロアリールからなる群から選択されるか；又は  $-Q^8 - T^8$  は、オキソであり；

$R^{1-5}$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $NHR^{1-7}$ 、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $N$ 、 $O$  及び  $S$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 個ヘテロシクロアルキル又は 5 ~ 10 個ヘテロアリールであり、ここで、前記  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、4 ~ 12 個ヘテロシクロアルキル及び 5 ~ 10 個ヘテロアリールのそれぞれは、1 つ又は複数の  $-Q^9 - T^9$  で任意選択的に置換されており、ここで、各  $Q^9$  は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1 - C_6$  アルコキシの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1 - C_3$  アルキレンリンカー、 $C_2 - C_3$  アルケニレンリンinker若しくは  $C_2 - C_3$  アルキニレンリンinkerであり、及び各  $T^9$  は、独立に、 $H$ 、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $N$ 、 $O$  及び  $S$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 個ヘテロシクロアルキル並びに 5 ~ 6 個ヘテロアリールからなる群から選択されるか；又は  $-Q^9 - T^9$  は、オキソであり；

$R^{1-6}$  は、それぞれ 1 つ又は複数の  $-Q^{1-0} - T^{1-0}$  で任意選択的に置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $N$ 、 $O$  及び  $S$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 個ヘテロシクロアルキル又は 5 ~ 10 個ヘテロアリールであり、ここで、各  $Q^{1-0}$  は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1 - C_6$  アルコキシの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1 - C_3$  アルキレンリンinker、 $C_2 - C_3$  アルケニレンリンinker若しくは  $C_2 - C_3$  アルキニレンリンinkerであり、及び各

T<sup>1 0</sup> は、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、N、O 及びS から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル並びに 5 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から選択されるか；又は - Q<sup>1 0</sup> - T<sup>1 0</sup> は、オキソであり；

R<sup>1 7</sup> は、H 又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；及び

v は、0、1 又は 2 である)

の化合物若しくはその互変異性体又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩である、項目 1 ~ 1 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 0)

各 T<sup>3</sup> は、独立に、OR<sup>1 2</sup> 又は OR<sup>1 3</sup> である、項目 1 ~ 1 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 1)

各 Q<sup>3</sup> は、独立に、結合又はヒドロキシルで任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンリンカー、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレンリンカー若しくは C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニレンリンカーである、項目 1 ~ 1 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 2)

R<sup>1 5</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、NHR<sup>1 7</sup> 又は 4 ~ 1 2 員ヘテロシクロアルキルである、項目 1 ~ 1 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 3)

R<sup>1 6</sup> は、それぞれ 1 つ又は複数の - Q<sup>1 0</sup> - T<sup>1 0</sup> で任意選択的に置換されている C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル又は 4 ~ 1 2 員ヘテロシクロアルキルである、項目 1 ~ 1 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 4)

各 T<sup>1 0</sup> は、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル及び 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される、項目 1 ~ 1 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

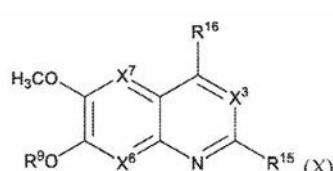
(項目 1 2 5)

各 Q<sup>1 0</sup> は、独立に、結合又はヒドロキシルで任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキレンリンカー、C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルケニレンリンカー若しくは C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキニレンリンカーである、項目 1 ~ 1 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 6)

前記 EHMT 2 阻害剤は、式 (X) :

【化 2 2 0】



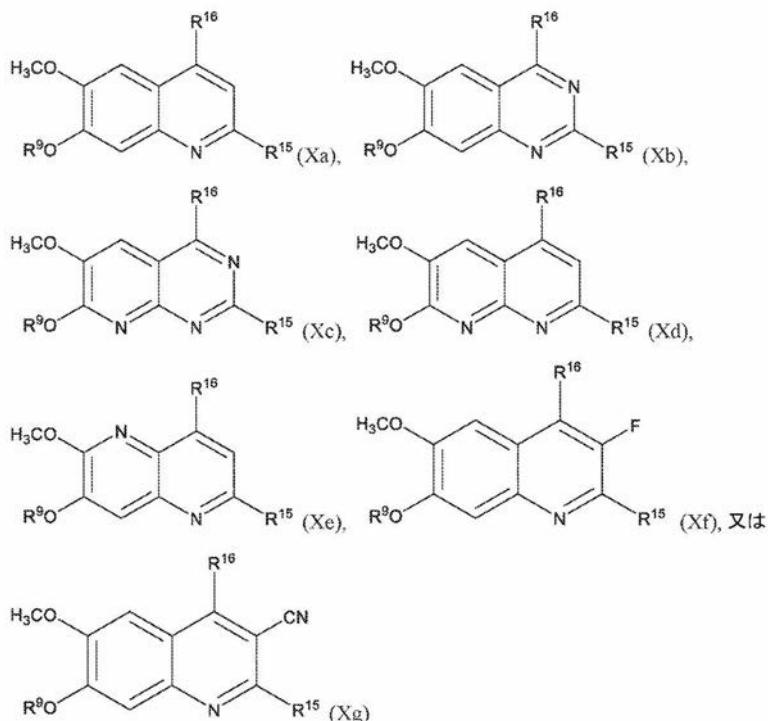
(式中、X<sup>3</sup> は、N 又は CR<sup>4</sup> であり、ここで、R<sup>4</sup> は、H、ハロ及びシアノからなる群から選択される)

の化合物である、項目 1 ~ 1 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 7)

前記 EHMT 2 阻害剤は、式 (X a)、(X b)、(X c)、(X d)、(X e)、(X f) 又は (X g) :

## 【化221】



の化合物である、項目1～126のいずれか一項に記載の方法。

(項目128)

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>及びX<sup>4</sup>の少なくとも1つは、Nである、項目1～127のいずれか一項に記載の方法。

(項目129)

X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は、CHであり、且つX<sup>1</sup>及びX<sup>4</sup>は、Nである、項目1～128のいずれか一項に記載の方法。

(項目130)

X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は、Nであり、X<sup>1</sup>は、CR<sup>2</sup>であり、且つX<sup>4</sup>は、CR<sup>5</sup>である、項目1～129のいずれか一項に記載の方法。

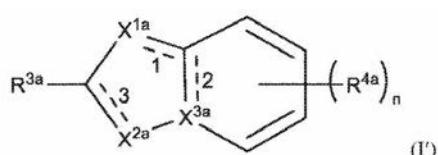
(項目131)

R<sup>6</sup>は、NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>であり、及びR<sup>5</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであるか、又はR<sup>5</sup>及びR<sup>3</sup>は、それらが結合されている原子と一緒に、フェニル又は5～6員ヘテロアリール環を形成する、項目1～130のいずれか一項に記載の方法。

(項目132)

前記EHMT2阻害剤は、式(I')：

## 【化222】



(式中、

X<sup>1a</sup>は、

## 【化223】

—

が単結合である場合、O、S、CR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>又はNR<sup>1a</sup>であるか、又はX<sup>1a</sup>は

—

【化224】

1が二重結合である場合、Nであり；X<sup>2</sup><sup>a</sup>は、

【化225】

3が二重結合である場合、N又はCR<sup>2</sup><sup>a</sup>であるか、又はX<sup>2</sup><sup>a</sup>は、

【化226】

3が単結合である場合、NR<sup>2</sup><sup>a</sup>’であり；X<sup>3</sup><sup>a</sup>は、N又はCであり；X<sup>3</sup><sup>a</sup>がNである場合、

【化227】

1は、二重結合であり、且つ

【化228】

2は、単結合であり、及びX<sup>3</sup><sup>a</sup>がCである場合、

【化229】

1は、単重結合であり、且つ

【化230】

2は、二重結合であり；R<sup>1</sup><sup>a</sup>、R<sup>2</sup><sup>a</sup>及びR<sup>1</sup><sup>1</sup><sup>a</sup>のそれぞれは、独立に、-Q<sup>1</sup><sup>a</sup>-T<sup>1</sup><sup>a</sup>であり、ここで、各Q<sup>1</sup><sup>a</sup>は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ若しくは複数で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレンリンカー若しくはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレンリンカーであり、及び各T<sup>1</sup><sup>a</sup>は、独立に、H、ハロ、シアノ、NR<sup>5</sup><sup>a</sup>R<sup>6</sup><sup>a</sup>、C(O)NR<sup>5</sup><sup>a</sup>R<sup>6</sup><sup>a</sup>、-O-C(O)NR<sup>5</sup><sup>a</sup>R<sup>6</sup><sup>a</sup>、C(O)OR<sup>5</sup><sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>5</sup><sup>a</sup>、C(O)R<sup>5</sup><sup>a</sup>、-NR<sup>5</sup><sup>a</sup>C(O)R<sup>6</sup><sup>a</sup>、-NR<sup>5</sup><sup>a</sup>C(O)OR<sup>6</sup><sup>a</sup>、OR<sup>5</sup><sup>a</sup>又はR<sup>5</sup><sup>1</sup><sup>a</sup>であり、ここで、R<sup>5</sup><sup>1</sup><sup>a</sup>は、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、フェニル、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキル又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、及びR<sup>5</sup><sup>1</sup><sup>a</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシル、オキソ、-C(O)R<sup>6</sup><sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup><sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup><sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup><sup>a</sup>C(O)R<sup>6</sup><sup>a</sup>、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており；又はR<sup>1</sup><sup>a</sup>及びR<sup>1</sup><sup>1</sup><sup>a</sup>は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル又はN、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル又は4~12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており；R<sup>1</sup><sup>a</sup>’及びR<sup>2</sup><sup>a</sup>’のそれぞれは、独立に、-Q<sup>2</sup><sup>a</sup>-T<sup>2</sup><sup>a</sup>であり、ここで、Q<sup>2</sup><sup>a</sup>

<sup>a</sup> は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ若しくは複数で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニレンリンカー若しくはC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニレンリンカーであり、及びT<sup>2</sup><sup>a</sup>は、H、ハロ、シアノ又はR<sup>S 2</sup><sup>a</sup>であり、ここで、R<sup>S 2</sup><sup>a</sup>は、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキル、フェニル、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキル又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、及びR<sup>S 2</sup><sup>a</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシル、オキソ、-C(O)R<sup>6</sup><sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup><sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup><sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup><sup>a</sup>C(O)R<sup>6</sup><sup>a</sup>、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており；

R<sup>3</sup><sup>a</sup>は、H、NR<sup>a</sup>aR<sup>b</sup><sup>a</sup>、OR<sup>a</sup>a又はR<sup>S 4</sup><sup>a</sup>であり、ここで、R<sup>S 4</sup><sup>a</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキル、フェニル、5員若しくは6員ヘテロアリール又はN、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、R<sup>a</sup>a及びR<sup>b</sup><sup>a</sup>のそれぞれは、独立に、H若しくはR<sup>S 5</sup><sup>a</sup>であるか、又はR<sup>a</sup>a及びR<sup>b</sup><sup>a</sup>は、それらが結合されている窒素原子と一緒に、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、R<sup>S 5</sup><sup>a</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、5員若しくは6員ヘテロアリール又はN、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルであり、R<sup>S 4</sup><sup>a</sup>、R<sup>S 5</sup><sup>a</sup>並びにR<sup>a</sup>a及びR<sup>b</sup><sup>a</sup>によって形成される前記ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、独立に、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、CN、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシル、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキル、フェニル、5員若しくは6員ヘテロアリール又はN、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており、又は代わりに；

R<sup>3</sup><sup>a</sup>並びにR<sup>1</sup><sup>a</sup>、R<sup>2</sup><sup>a</sup>、R<sup>1</sup><sup>a</sup>、R<sup>2</sup><sup>a</sup>及びR<sup>1</sup><sup>1</sup><sup>a</sup>の1つは、それらが結合されている原子と一緒に、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキル、ヒドロキシル又はC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されている5員又は6員ヘテロアリールを形成し；又は

R<sup>3</sup><sup>a</sup>は、オキソであり、及び

【化231】

3

は、単結合であり；

各R<sup>4</sup><sup>a</sup>は、独立に、-Q<sup>3</sup><sup>a</sup>-T<sup>3</sup><sup>a</sup>であり、ここで、各Q<sup>3</sup><sup>a</sup>は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、若しくはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ若しくは複数で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレンリンカー、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニレンリンカー若しくはC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニレンリンカーであり、及び各T<sup>3</sup><sup>a</sup>は、独立に、H、ハロ、シアノ、OR<sup>7</sup><sup>a</sup>、OR<sup>8</sup><sup>a</sup>、C(O)R<sup>8</sup><sup>a</sup>、NR<sup>7</sup><sup>a</sup>R<sup>8</sup><sup>a</sup>、C(O)NR<sup>7</sup><sup>a</sup>R<sup>8</sup><sup>a</sup>、NR<sup>7</sup><sup>a</sup>C(O)R<sup>8</sup><sup>a</sup>、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール、5~10員ヘテロアリール、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキル又はN、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルであり、前記C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール、5~10員ヘテロアリール、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキル又は4~12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup><sup>a</sup>、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシル又はNR<sup>5</sup><sup>a</sup>R<sup>6</sup><sup>a</sup>の1つ若しくは複数で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており；

R<sup>5</sup><sup>a</sup>、R<sup>6</sup><sup>a</sup>及びR<sup>7</sup><sup>a</sup>のそれぞれは、独立に、H又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ若しくは複数で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>8</sup><sup>a</sup>は、-Q<sup>4</sup><sup>a</sup>-T<sup>4</sup><sup>a</sup>であり、ここで、Q<sup>4</sup><sup>a</sup>は、結合又はハロ、シアノ、ヒド

ロキシル若しくは  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシルの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_6$  アルキレンリンカー、  $C_2$  -  $C_6$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2$  -  $C_6$  アルキニレンリンカーであり、 及び  $T^{4a}$  は、 H、 ハロ又は  $R^{S3a}$  であり、 ここで、  $R^S$   $^{3a}$  は、  $C_3$  -  $C_{12}$  シクロアルキル、  $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、 N、 O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 及び  $R^{S3a}$  は、 1 つ又は複数の -  $Q^{5a}$  -  $T^{5a}$  で任意選択的に置換されており、 ここで、 各  $Q^{5a}$  は、 独立に、 結合又はハロ、 シアノ、 ヒドロキシル若しくは  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_3$  アルキレンリンカー、  $C_2$  -  $C_3$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2$  -  $C_3$  アルキニレンリンカーであり、 及び各  $T^{5a}$  は、 独立に、 H、 ハロ、 シアノ、  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、  $C_3$  -  $C_{12}$  シクロアルキル、  $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、 N、 O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 5 ~ 6 員ヘテロアリール、 OR $c^a$ 、 C(O)R $c^a$ 、 NR $c^a$ R $d^a$ 、 C(O)NR $c^a$ R $d^a$ 、 S(O) $_2$ R $c^a$  並びに NR $c^a$ C(O)R $d^a$  からなる群から選択され、  $R^{c^a}$  及び  $R^{d^a}$  のそれぞれは、 独立に、 H 又は 1 つ若しくは複数のハロで任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_6$  アルキルであるか； 又は -  $Q^{5a}$  -  $T^{5a}$  は、 オキソであり； 及び

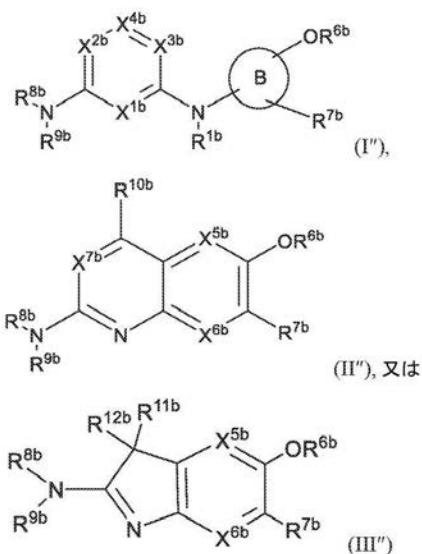
(n は 1、 2、 3 又は 4 である)

の化合物若しくはその互変異性体又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩である、 項目 1 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 133)

前記 EHMT2 阻害剤は、 式 (I'') 、 (II'') 又は (III'') :

【化 232】



(式中、

$X^{1b}$  は、 N 又は CR $^{2b}$  であり；

$X^{2b}$  は、 N 又は CR $^{3b}$  であり；

$X^{3b}$  は、 N 又は CR $^{4b}$  であり；

$X^{4b}$  は、 N 又は CR $^{5b}$  であり；

$X^{5b}$  、  $X^{6b}$  及び  $X^{7b}$  のそれぞれは、 独立に、 N 又は CH であり；

B は、  $C_6$  -  $C_{10}$  アリール又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；

$R^{1b}$  は、 H 又は  $C_1$  -  $C_4$  アルキルであり；

$R^{2b}$  、  $R^{3b}$  、  $R^{4b}$  及び  $R^{5b}$  のそれぞれは、 独立に、 H、 ハロ、 シアノ、  $C_1$  -

$C_6$  アルコキシル、  $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、 OH、 NR $^{ab}$ R $^{bb}$  、 C(O)NR $^{ab}$ R $^{bb}$  、 NR $^{ab}$ C(O)R $^{bb}$  、 C(O)OR $^{ab}$  、 OC(O)R $^{ab}$  、 OC(O)NR $^{ab}$ R $^{bb}$  、 NR $^{ab}$ C(O)OR $^{bb}$  、 C $_3$  - C $_8$  シクロアルキル、 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 5 ~ 6 員ヘテロアリール、  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、  $C_2$  -  $C_6$  アルケニル及

び  $C_2$  -  $C_6$  アルキニルからなる群から選択され、ここで、前記  $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、 $C_3$  -  $C_8$  シクロアルキル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、 $C_1$  -  $C_6$  アルコキシル、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニル及び  $C_2$  -  $C_6$  アルキニルは、それぞれハロ、OR<sup>a b</sup> 又はNR<sup>a b</sup> R<sup>b b</sup> の1つ又は複数で任意選択的に置換されており、ここで、R<sup>a b</sup> 及びR<sup>b b</sup> のそれぞれは、独立に、H又は  $C_1$  -  $C_6$  アルキルであり；

$R^{6 b}$  は、-Q<sup>1 b</sup> - T<sup>1 b</sup> であり、ここで、Q<sup>1 b</sup> は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ若しくは  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシルの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_6$  アルキレンリンカー、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2$  -  $C_6$  アルキニレンリンカーであり、及びT<sup>1 b</sup> は、H、ハロ、シアノ又はR<sup>s 1 b</sup> であり、ここで、R<sup>s 1 b</sup> は、 $C_3$  -  $C_8$  シクロアルキル、フェニル、N、O 及びS から選択される1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は5 員若しくは6 員ヘテロアリールであり、及びR<sup>s 1 b</sup> は、ハロ、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニル、 $C_2$  -  $C_6$  アルキニル、ヒドロキシル、オキソ、-C(O)R<sup>c b</sup>、-C(O)OR<sup>c b</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c b</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>c b</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>c b</sup>C(O)R<sup>d b</sup>、-C(O)NR<sup>c b</sup>R<sup>d b</sup>、-NR<sup>c b</sup>C(O)OR<sup>d b</sup>、-OC(O)NR<sup>c b</sup>R<sup>d b</sup>、NR<sup>c b</sup>R<sup>d b</sup> 又は  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており、ここで、R<sup>c b</sup> 及びR<sup>d b</sup> のそれぞれは、独立に、H又は  $C_1$  -  $C_6$  アルキルであり；

$R^{7 b}$  は、-Q<sup>2 b</sup> - T<sup>2 b</sup> であり、ここで、Q<sup>2 b</sup> は、結合、C(O)NR<sup>e b</sup> 又はNR<sup>e b</sup>C(O) であり、R<sup>e b</sup> は、H又は  $C_1$  -  $C_6$  アルキルであり、及びT<sup>2 b</sup> は、5 ~ 10 員ヘテロアリール又は4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記5 ~ 10 員ヘテロアリール又は4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルは、1つ又は複数の-Q<sup>3 b</sup> - T<sup>3 b</sup> で任意選択的に置換されており、ここで、各Q<sup>3 b</sup> は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_3$  アルキレンリンカーであり、及び各T<sup>3 b</sup> は、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニル、 $C_2$  -  $C_6$  アルキニル、 $C_3$  -  $C_8$  シクロアルキル、 $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、N、O 及びS から選択される1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、OR<sup>f b</sup>、C(O)R<sup>f b</sup>、C(O)OR<sup>f b</sup>、OC(O)R<sup>f b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>f b</sup>、NR<sup>f b</sup>R<sup>g b</sup>、OC(O)NR<sup>f b</sup>R<sup>g b</sup>、NR<sup>f b</sup>C(O)OR<sup>g b</sup>、C(O)NR<sup>f b</sup>R<sup>g b</sup> 並びにNR<sup>f b</sup>C(O)R<sup>g b</sup> からなる群から選択され、R<sup>f b</sup> 及びR<sup>g b</sup> のそれぞれは、独立に、H又は  $C_1$  -  $C_6$  アルキルであり、ここで、前記  $C_3$  -  $C_8$  シクロアルキル、 $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル又は5 ~ 6 員ヘテロアリールは、1つ又は複数のハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニル、 $C_2$  -  $C_6$  アルキニル又は  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシで任意選択的に置換されているか；又は-Q<sup>3 b</sup> - T<sup>3 b</sup> は、オキソであり；

$R^{8 b}$  は、H又は  $C_1$  -  $C_6$  アルキルであり；

$R^{9 b}$  は、-Q<sup>4 b</sup> - T<sup>4 b</sup> であり、ここで、Q<sup>4 b</sup> は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシルの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_6$  アルキレンリンカー、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2$  -  $C_6$  アルキニレンリンカーであり、及びT<sup>4 b</sup> は、H、ハロ、OR<sup>h b</sup>、NR<sup>h b</sup>R<sup>i b</sup>、NR<sup>h b</sup>C(O)R<sup>i b</sup>、C(O)NR<sup>h b</sup>R<sup>i b</sup>、C(O)R<sup>h b</sup>、C(O)OR<sup>h b</sup>、NR<sup>h b</sup>C(O)OR<sup>i b</sup>、OC(O)NR<sup>h b</sup>R<sup>i b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>h b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>h b</sup>R<sup>i b</sup> 又はRS<sup>2 b</sup> であり、ここで、R<sup>h b</sup> 及びR<sup>i b</sup> のそれぞれは、独立に、H又は  $C_1$  -  $C_6$  アルキルであり、及びR<sup>s 2 b</sup> は、 $C_3$  -  $C_8$  シクロアルキル、 $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、N、O 及びS から選択される1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、及びR<sup>s 2 b</sup> は、1つ又は複数の-Q<sup>5 b</sup> - T<sup>5 b</sup> で任意選択的に置換されており、ここで、各Q<sup>5 b</sup> は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシの1つ若しくは

複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1 - C_3$  アルキレンリンカーであり、及び各  $T^{5b}$  は、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、 $OR^{j b}$ 、 $C(O)R^{j b}$ 、 $C(O)OR^{j b}$ 、 $OC(O)R^{j b}$ 、 $S(O)R^{j b}$ 、 $NR^{j b}R^{k b}$ 、 $OC(O)NR^{j b}R^{k b}$ 、 $NR^{j b}C(O)OR^{k b}$ 、 $C(O)NR^{j b}R^{k b}$  並びに  $NR^{j b}C(O)R^{k b}$  からなる群から選択され、 $R^{j b}$  及び  $R^{k b}$  のそれぞれは、独立に、H又は  $C_1 - C_6$  アルキルであるか；又は  $-Q^{5b}-T^{5b}$  は、オキソであり；

$R^{10b}$  は、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルであり、前記4~12員ヘテロシクロアルキルは、1つ又は複数のハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル又は  $C_1 - C_6$  アルコキシで任意選択的に置換されており；及び

$R^{11b}$  及び  $R^{12b}$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_3 - C_{12}$  シクロアルキル又はN、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記  $C_3 - C_{12}$  シクロアルキル又は4~12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又は  $C_1 - C_6$  アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されている）

の化合物若しくはその互変異性体又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩である、項目1~67のいずれか一項に記載の方法。

(項目134)

前記E H M T 2 阻害剤は、式(I')のものである、項目1~133のいずれか一項に記載の方法。

(項目135)

$X^{1b}$ 、 $X^{2b}$ 、 $X^{3b}$ 及び $X^{4b}$ の少なくとも1つは、Nである、項目1~134のいずれか一項に記載の方法。

(項目136)

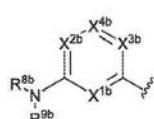
$X^{1b}$ 及び $X^{3b}$ は、Nである、項目1~135のいずれか一項に記載の方法。

(項目137)

$X^{1b}$ 及び $X^{3b}$ は、Nであり、 $X^{2b}$ は、 $CR^{3b}$ であり、且つ $X^{4b}$ は、 $CR^{5b}$ である、項目1~136のいずれか一項に記載の方法。

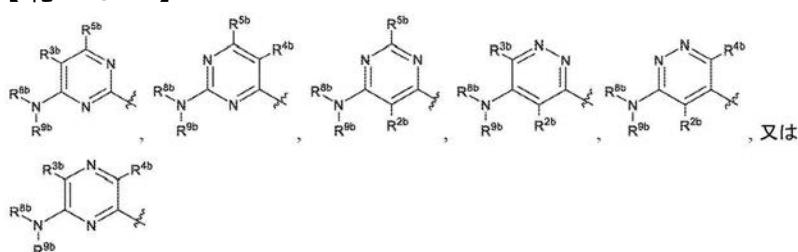
(項目138)

【化233】

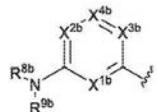
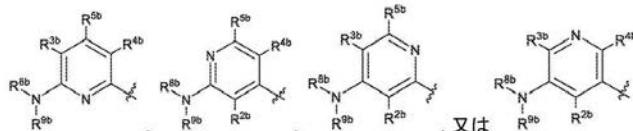
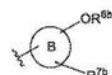
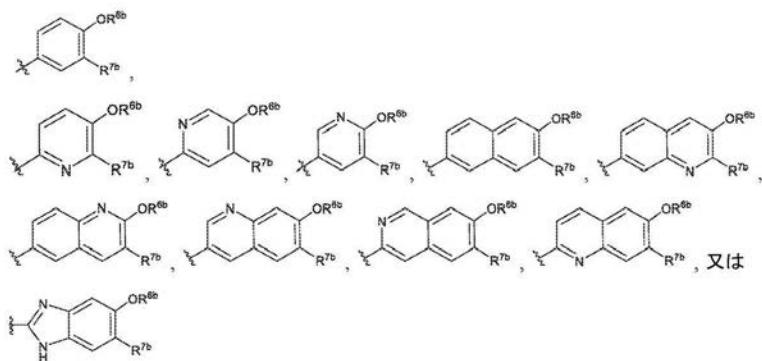


は、

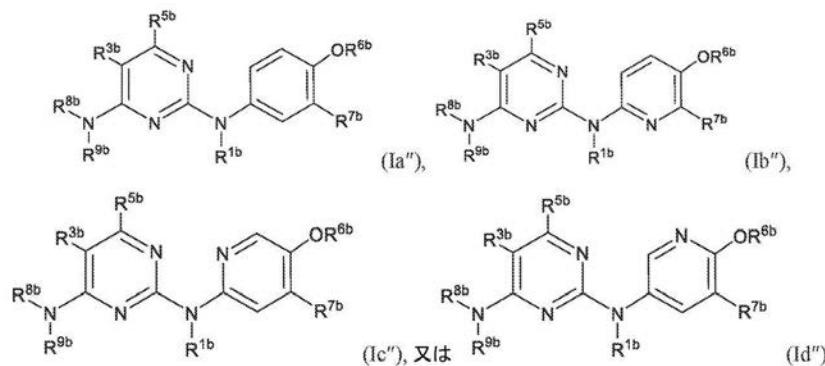
【化234】



である、項目1~137のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 9)**【化 2 3 5】**は、**【化 2 3 6】**である、項目 1 ~ 1 3 8 のいずれか一項に記載の方法。(項目 1 4 0)環 B は、フェニル又は 6 員ヘテロアリールである、項目 1 ~ 1 3 9 のいずれか一項に記載の方法。(項目 1 4 1)**【化 2 3 7】**は、**【化 2 3 8】**である、項目 1 ~ 1 4 0 のいずれか一項に記載の方法。(項目 1 4 2)環 B は、フェニル又はピリジルである、項目 1 ~ 1 4 1 のいずれか一項に記載の方法。(項目 1 4 3)式 (I a ' ') 、 (I b ' ') 、 (I c ' ') 又は (I d ' ') :

## 【化239】



のものである、項目1～142のいずれか一項に記載の方法。

(項目144)

R<sup>3b</sup>及びR<sup>5b</sup>の最大で1つは、Hではない、項目1～143のいずれか一項に記載の方法。

(項目145)

R<sup>3b</sup>及びR<sup>5b</sup>の少なくとも1つは、Hではない、項目1～144のいずれか一項に記載の方法。

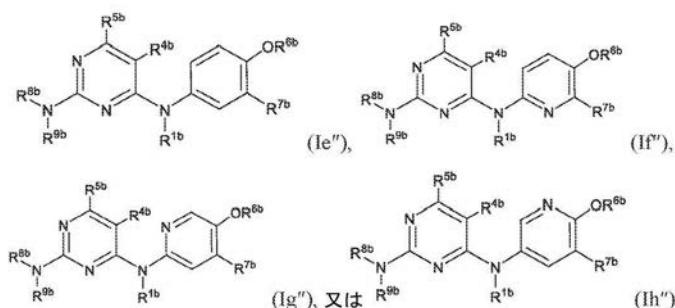
(項目146)

R<sup>3b</sup>は、H又はハロである、項目1～145のいずれか一項に記載の方法。

(項目147)

前記EHMT2阻害剤は、式(Ie'')～(If'')、(Ig'')又は(Ih'')：

【化240】



の化合物である、項目1～146のいずれか一項に記載の方法。

(項目148)

R<sup>4b</sup>及びR<sup>5b</sup>の最大で1つは、Hではない、項目1～147のいずれか一項に記載の方法。

(項目149)

R<sup>4b</sup>及びR<sup>5b</sup>の少なくとも1つは、Hではない、項目1～148のいずれか一項に記載の方法。

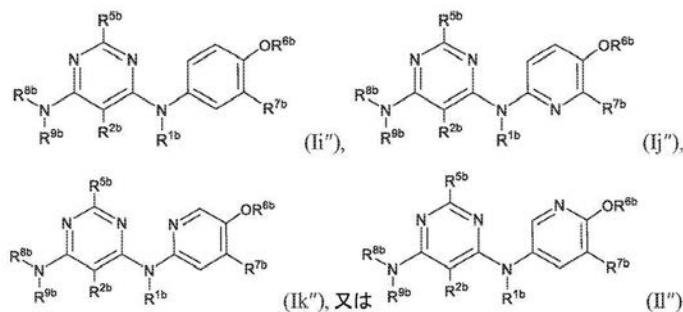
(項目150)

R<sup>4b</sup>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル又はハロである、項目1～149のいずれか一項に記載の方法。

(項目151)

前記HMT2阻害剤は、式(Ii'')～(Ij'')、(Ik'')又は(Il'')：

## 【化241】



の化合物である、項目1～150のいずれか一項に記載の方法。

(項目152)

R<sup>2b</sup>及びR<sup>5b</sup>の最大で1つは、Hではない、項目1～151のいずれか一項に記載の方法。

(項目153)

R<sup>2b</sup>及びR<sup>5b</sup>の少なくとも1つは、Hではない、項目1～152のいずれか一項に記載の方法。

(項目154)

R<sup>2b</sup>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル又はハロである、項目1～153のいずれか一項に記載の方法。

(項目155)

R<sup>5b</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである、項目1～154のいずれか一項に記載の方法。

(項目156)

前記EHTM2阻害剤は、式(II'')のものである、項目1～155のいずれか一項に記載の方法。

(項目157)

X<sup>5b</sup>、X<sup>6b</sup>及びX<sup>7b</sup>のそれぞれは、CHである、項目1～156のいずれか一項に記載の方法。

(項目158)

X<sup>5b</sup>、X<sup>6b</sup>及びX<sup>7b</sup>の少なくとも1つは、Nである、項目1～157のいずれか一項に記載の方法。

(項目159)

X<sup>5b</sup>、X<sup>6b</sup>及びX<sup>7b</sup>の最大で1つは、Nである、項目1～158のいずれか一項に記載の方法。

(項目160)

R<sup>10b</sup>は、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員ヘテロシクロアルキルである、項目1～159のいずれか一項に記載の方法。

(項目161)

R<sup>10b</sup>は、炭素-炭素結合を介して式(II'')の二環式基に結合されている、項目1～160のいずれか一項に記載の方法。

(項目162)

R<sup>10b</sup>は、炭素-窒素結合を介して式(II'')の二環式基に結合されている、項目1～161のいずれか一項に記載の方法。

(項目163)

前記化合物は、式(III'')のものである、項目1～162のいずれか一項に記載の方法。

(項目164)

R<sup>11b</sup>及びR<sup>12b</sup>は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここ

で、前記 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシリ、オキソ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシリの1つ又は複数で任意選択的に置換されている、項目1 ~ 163 のいずれか一項に記載の方法。

(項目165)

R<sup>1 1 b</sup> 及び R<sup>1 2 b</sup> は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシリ、オキソ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシリの1つ又は複数で任意選択的に置換されているC<sub>4</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキルを形成する、項目1 ~ 164 のいずれか一項に記載の方法。

(項目166)

X<sup>5 b</sup> 及び X<sup>6 b</sup> のそれぞれは、CHである、項目1 ~ 165 のいずれか一項に記載の方法。

(項目167)

X<sup>5 b</sup> 及び X<sup>6 b</sup> のそれぞれは、Nである、項目1 ~ 166 のいずれか一項に記載の方法。

(項目168)

X<sup>5 b</sup> 及び X<sup>6 b</sup> の1つは、CHであり、及び他方は、CHである、項目1 ~ 167 のいずれか一項に記載の方法。

(項目169)

R<sup>6 b</sup> は、-Q<sup>1 b</sup> - T<sup>1 b</sup> であり、ここで、Q<sup>1 b</sup> は、結合又はハロの1つ若しくは複数で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンリンカーであり、及びT<sup>1 b</sup> は、H、ハロ、シアノ又はR<sup>S 1 b</sup> であり、ここで、R<sup>S 1 b</sup> は、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、フェニル、N、O及びSから選択される1 ~ 4個のヘテロ原子を含む4 ~ 12員ヘテロシクロアルキル又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、及びR<sup>S 1 b</sup> は、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシリ、オキソ、NR<sup>c b</sup> R<sup>d b</sup> 又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシリの1つ又は複数で任意選択的に置換されている、項目1 ~ 168 のいずれか一項に記載の方法。

(項目170)

R<sup>6 b</sup> は、ハロ、シアノ、ヒドロキシリ又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシリの1つ又は複数で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである、項目1 ~ 169 のいずれか一項に記載の方法。

(項目171)

R<sup>6 b</sup> は、非置換C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである、項目1 ~ 170 のいずれか一項に記載の方法。

(項目172)

R<sup>7 b</sup> は、-Q<sup>2 b</sup> - T<sup>2 b</sup> であり、ここで、Q<sup>2 b</sup> は、結合又はC(O)NR<sup>e b</sup> であり、及びT<sup>2 b</sup> は、5 ~ 10員ヘテロアリール又は4 ~ 12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記5 ~ 10員ヘテロアリール又は4 ~ 12員ヘテロシクロアルキルは、1つ又は複数の-Q<sup>3 b</sup> - T<sup>3 b</sup> で任意選択的に置換されている、項目1 ~ 171 のいずれか一項に記載の方法。

(項目173)

Q<sup>2 b</sup> は、結合である、項目1 ~ 172 のいずれか一項に記載の方法。

(項目174)

T<sup>2 b</sup> は、N、O及びSから選択される1 ~ 4個のヘテロ原子を含む4 ~ 12員ヘテロシクロアルキルであり、前記4 ~ 12員ヘテロシクロアルキルは、1つ又は複数の-Q<sup>3 b</sup> - T<sup>3 b</sup> で任意選択的に置換されている、項目1 ~ 173 のいずれか一項に記載の方法。

(項目175)

T<sup>2 b</sup> は、非芳香族環に縮合された5員若しくは6員アリール環又はヘテロアリール環を含む8 ~ 12員二環式ヘテロシクロアルキルである、項目1 ~ 174 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 176)

$T^{2b}$  は、非芳香族環に縮合された 5 員若しくは 6 員アリール環又はヘテロアリール環を含む 8 ~ 12 員二環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 5 員若しくは 6 員アリール環又はヘテロアリール環は、 $Q^{3b}$  に結合されている、項目 1 ~ 175 のいずれか一項に記載の方法。

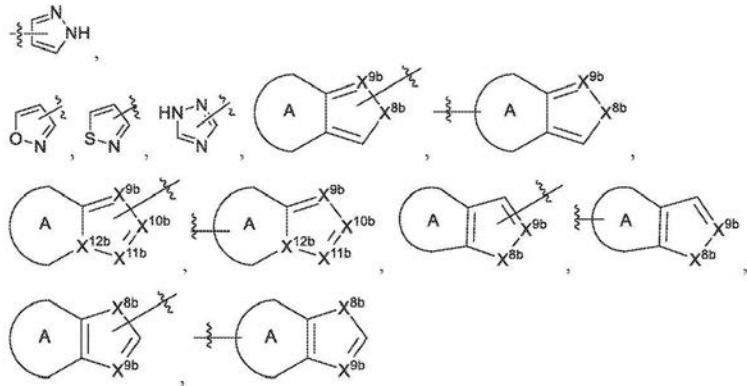
## (項目 177)

$T^{2b}$  は、5 ~ 10 員ヘテロアリールである、項目 1 ~ 176 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 178)

$T^{2b}$  は、それぞれ 1 つ又は複数の -  $Q^{3b}$  -  $T^{3b}$  で任意選択的に置換されている、

## 【化 242】

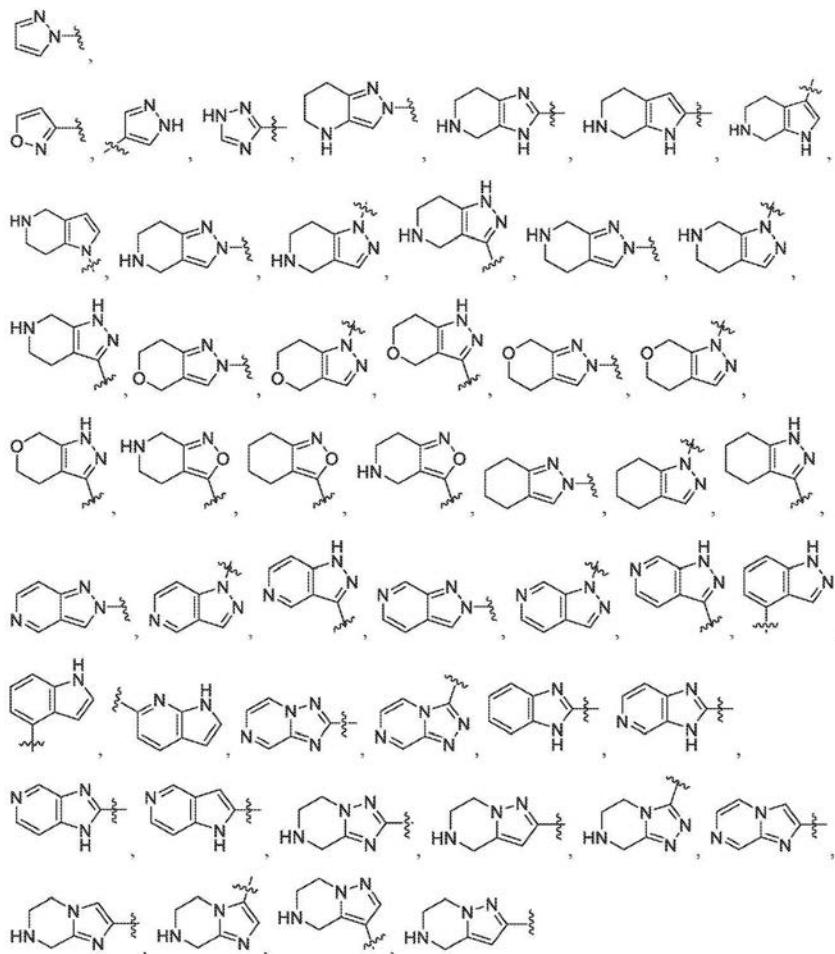


及びそれらの互変異性体から選択され、ここで、 $X^{8b}$  は、N H、O 又は S であり、 $X^{9b}$ 、 $X^{10b}$ 、 $X^{11b}$  及び  $X^{12b}$  のそれは、独立に、C H 又は N であり、且つ  $X^{9b}$ 、 $X^{10b}$ 、 $X^{11b}$  及び  $X^{12b}$  の少なくとも 1 つは、N であり、及び環 A は、C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、フェニル、6 員ヘテロアリール又は N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルである、項目 1 ~ 177 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 179)

$T^{2b}$  は、それぞれ 1 つ又は複数の -  $Q^{3b}$  -  $T^{3b}$  で任意選択的に置換されている、

## 【化243】



及びそれらの互変異性体から選択される、項目1～178のいずれか一項に記載の方法。

(項目180)

各Q<sup>3b</sup>は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキレンリンカーであり、及び各T<sup>3b</sup>は、独立に、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、OR<sup>f b</sup>、C(O)R<sup>f b</sup>、C(O)OR<sup>f b</sup>、NR<sup>f b</sup>R<sup>g b</sup>、C(O)NR<sup>f b</sup>R<sup>g b</sup>及びNR<sup>f b</sup>C(O)R<sup>g b</sup>からなる群から選択され、ここで、前記C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル又は4～7員ヘテロシクロアルキルは、1つ又は複数のハロ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシで任意選択的に置換されている、項目1～179のいずれか一項に記載の方法。

(項目181)

R<sup>8b</sup>及びR<sup>9b</sup>の少なくとも1つは、Hである、項目1～180のいずれか一項に記載の方法。

(項目182)

R<sup>8b</sup>及びR<sup>9b</sup>のそれぞれは、Hである、項目1～181のいずれか一項に記載の方法。

(項目183)

R<sup>8b</sup>は、Hである、項目1～182のいずれか一項に記載の方法。

(項目184)

R<sup>9b</sup>は、-Q<sup>4b</sup>-T<sup>4b</sup>であり、ここで、Q<sup>4b</sup>は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシルの1つ若しくは複数で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンリンカーであり、及びT<sup>4b</sup>は、H、ハロ、OR<sup>h b</sup>、NR<sup>h b</sup>R<sup>i b</sup>、C(O)R<sup>h b</sup>、C(O)OR<sup>h b</sup>

R<sup>h</sup> b 又は R<sup>S 2 b</sup> であり、ここで、R<sup>S 2 b</sup> は、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル又は 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、及び R<sup>S 2 b</sup> は、1つ又は複数の - Q<sup>5 b</sup> - T<sup>5 b</sup> で任意選択的に置換されている、項目 1 ~ 183 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 185)

各 Q<sup>5 b</sup> は、独立に、結合又は C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキレンリンクである、項目 1 ~ 184 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 186)

各 T<sup>5 b</sup> は、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、OR<sup>j b</sup>、C(O)R<sup>j b</sup>、C(O)OR<sup>j b</sup>、NR<sup>j b</sup>R<sup>k b</sup>、C(O)NR<sup>j b</sup>R<sup>k b</sup> 及び NR<sup>j b</sup>C(O)R<sup>k b</sup> からなる群から選択される、項目 1 ~ 185 のいずれか一項に記載の方法。

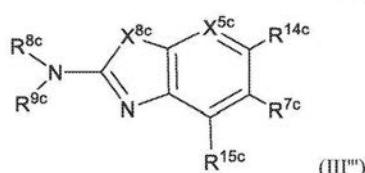
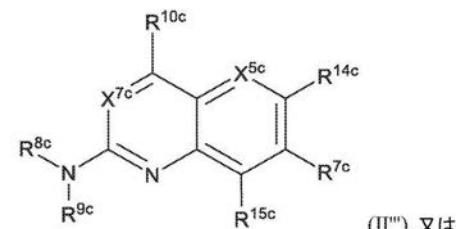
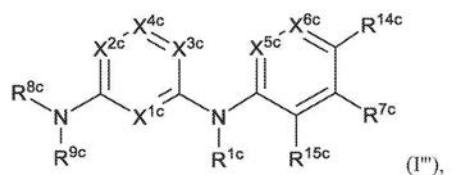
(項目 187)

R<sup>9 b</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルである、項目 1 ~ 186 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 188)

前記 EHMT2 阻害剤は、式 (I'')'、(II'')' 又は (III'')' :

【化 244】



(式中、

X<sup>1 c</sup> は、N 又は CR<sup>2 c</sup> であり；

X<sup>2 c</sup> は、N 又は CR<sup>3 c</sup> であり；

X<sup>3 c</sup> は、N 又は CR<sup>4 c</sup> であり；

X<sup>4 c</sup> は、N 又は CR<sup>5 c</sup> であり；

X<sup>5 c</sup>、X<sup>6 c</sup> 及び X<sup>7 c</sup> のそれぞれは、独立に、N 又は CH であり；

X<sup>8 c</sup> は、NR<sup>1 3 c</sup> 又は CR<sup>1 1 c</sup>R<sup>1 2 c</sup> であり；

R<sup>1 c</sup> は、H 又は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；

R<sup>2 c</sup>、R<sup>3 c</sup>、R<sup>4 c</sup> 及び R<sup>5 c</sup> のそれぞれは、独立に、H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシリル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、OH、NR<sup>a c</sup>R<sup>b c</sup>、C(O)NR<sup>a c</sup>R<sup>b c</sup>、NR<sup>a c</sup>C(O)R<sup>b c</sup>、C(O)OR<sup>a c</sup>、OC(O)R<sup>a c</sup>、OC(O)NR<sup>a c</sup>R<sup>b c</sup>、NR<sup>a c</sup>C(O)OR<sup>b c</sup>、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル及び C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニルからなる群から選択され、ここで、前記 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシリル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル及び C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニルは、それぞれハロ、OR<sup>a c</sup> 又は NR<sup>a c</sup>R<sup>b c</sup> の1つ又は複数で任意選択的に置換されており、ここで、R<sup>a c</sup> 及び R<sup>b c</sup> のそれぞれは、独立に、H 又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；

$R^6$  は、 $-Q^1$  -  $T^1$  であり、ここで、 $Q^1$  は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ若しくは  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシルの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_6$  アルキレンリンカー、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2$  -  $C_6$  アルキニレンリンカーであり、及び  $T^1$  は、H、ハロ、シアノ又は  $R^5$  である、ここで、 $R^5$  は、 $C_3$  -  $C_8$  シクロアルキル、フェニル、N、O 及び S から選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキル又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、及び  $R^5$  は、ハロ、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニル、 $C_2$  -  $C_6$  アルキニル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^{cc}$ 、 $-C(O)OR^{cc}$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-NR^{cc}C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^{cc}R^d$ 、 $-NR^{cc}C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)NR^{cc}R^d$ 、 $NR^{cc}R^d$  又は  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており、ここで、 $R^{cc}$  及び  $R^d$  のそれぞれは、独立に、H又は  $C_1$  -  $C_6$  アルキルであり；

$R^7$  は、 $-Q^2$  -  $T^2$  であり、ここで、 $Q^2$  は、結合、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノの1つ又は複数で任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_6$  アルキレンリンカー、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2$  -  $C_6$  アルキニレンリンカーであり、及び  $T^2$  は、H、ハロ、シアノ、 $OR^{ec}$ 、 $OR^{fc}$ 、 $C(O)R^{fc}$ 、 $NR^{ec}R^{fc}$ 、 $C(O)NR^{ec}R^{fc}$ 、 $NR^{ec}C(O)R^{fc}$ 、 $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、5~10員ヘテロアリール、 $C_3$  -  $C_{12}$  シクロアルキル又は4~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記  $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、5~10員ヘテロアリール、 $C_3$  -  $C_{12}$  シクロアルキル又は4~12員ヘテロシクロアルキルは、1つ又は複数の  $-Q^3$  -  $T^3$  で任意選択的に置換されており、ここで、各  $Q^3$  は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_3$  アルキレンリンカーであり、及び各  $T^3$  は、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニル、 $C_2$  -  $C_6$  アルキニル、 $C_3$  -  $C_8$  シクロアルキル、 $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、N、O 及び S から選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、 $OR^{ec}$ 、 $OR^{fc}$ 、 $C(O)R^{fc}$ 、 $C(O)OR^{fc}$ 、 $OC(O)R^{fc}$ 、 $S(O)R^{fc}$ 、 $NR^{fc}R^{gc}$ 、 $OC(O)NR^{fc}R^{gc}$ 、 $NR^{fc}C(O)R^{gc}$ 、 $C(O)NR^{fc}R^{gc}$  並びに  $NR^{fc}C(O)R^{gc}$  からなる群から選択されるか；又は  $-Q^3$  -  $T^3$  は、オキソであり；

各  $R^{ec}$  は、独立に、H又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又は  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_6$  アルキルであり；

$R^{fc}$  及び  $R^{gc}$  のそれぞれは、独立に、 $-Q^6$  -  $T^6$  であり、ここで、 $Q^6$  は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシルの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_6$  アルキレンリンカー、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2$  -  $C_6$  アルキニレンリンカーであり、及び  $T^6$  は、H、ハロ、 $OR^{m1}$ 、 $NR^{m1}R^{m2}$ 、 $NR^{m1}C(O)R^{m2}$ 、 $C(O)NR^{m1}$   $R^{m2}$ 、 $C(O)R^{m1}$ 、 $C(O)OR^{m1}$ 、 $NR^{m1}C(O)OR^{m2}$ 、 $OC(O)NR^{m1}R^{m2}$ 、 $S(O)R^{m1}$ 、 $S(O)NR^{m1}R^{m2}$  又は  $R^5$  であり、ここで、 $R^{m1}$  及び  $R^{m2}$  のそれぞれは、独立に、H又は  $C_1$  -  $C_6$  アルキルであり、及び  $R^5$  は、 $C_3$  -  $C_8$  シクロアルキル、 $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、N、O 及び S から選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキル又は5~10員ヘテロアリールであり、及び  $R^5$  は、1つ又は複数の  $-Q^7$  -  $T^7$  で任意選択的に置換されており、ここで、各  $Q^7$  は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシの1つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1$  -  $C_3$  アルキレンリンカーであり、及び各  $T^7$  は、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニル、 $C_2$  -  $C_6$  アルキニル、 $C_3$  -  $C_8$  シクロアルキル、 $C_6$  -  $C_{10}$  アリール、N、O 及び S から選択される1~

4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、 $OR^{n-1c}$ 、 $C(O)R^{n-1c}$ 、 $C(O)OR^{n-1c}$ 、 $OC(O)R^{n-1c}$ 、 $S(O)_2R^{n-1c}$ 、 $NR^{n-1c}R^{n-2c}$ 、 $OC(O)NR^{n-1c}R^{n-2c}$ 、 $NR^{n-1c}C(O)OR^{n-2c}$ 、 $C(O)NR^{n-1c}R^{n-2c}$  並びに  $NR^{n-1c}C(O)R^{n-2c}$  からなる群から選択され、 $R^{n-1c}$  及び  $R^{n-2c}$  のそれぞれは、独立に、H 又は  $C_1 - C_6$  アルキルであるか；又は  $-Q^{7c} - T^{7c}$  は、オキソであり；

$R^{8c}$  は、H 又は  $C_1 - C_6$  アルキルであり；

$R^{9c}$  は、 $-Q^{4c} - T^{4c}$  であり、ここで、 $Q^{4c}$  は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1 - C_6$  アルコキシルの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1 - C_6$  アルキレンリンカー、 $C_2 - C_6$  アルケニレンリンカー若しくは  $C_2 - C_6$  アルキニレンリンカーであり、及び  $T^{4c}$  は、H、ハロ、 $OR^{h-1c}$ 、 $NR^{h-1c}R^{i-1c}$ 、 $NR^{h-1c}C(O)R^{i-1c}$ 、 $C(O)NR^{h-1c}R^{i-1c}$ 、 $C(O)R^{h-1c}$ 、 $C(O)OR^{h-1c}$ 、 $NR^{h-1c}C(O)OR^{i-1c}$ 、 $OC(O)NR^{h-1c}R^{i-1c}$ 、 $S(O)_2R^{h-1c}$ 、 $S(O)NR^{h-1c}R^{i-1c}$  又は  $RS^{2c}$  であり、ここで、 $R^{h-1c}$  及び  $R^{i-1c}$  のそれぞれは、独立に、H 又は  $C_1 - C_6$  アルキルであり、及び  $RS^{2c}$  は、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、及び  $RS^{2c}$  は、1 つ又は複数の  $-Q^{5c} - T^{5c}$  で任意選択的に置換されており、ここで、各  $Q^{5c}$  は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは  $C_1 - C_6$  アルコキシの 1 つ若しくは複数でそれぞれ任意選択的に置換された  $C_1 - C_3$  アルキレンリンカーであり、及び各  $T^{5c}$  は、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、 $OR^{j-1c}$ 、 $C(O)R^{j-1c}$ 、 $C(O)OR^{j-1c}$ 、 $OC(O)R^{j-1c}$ 、 $S(O)NR^{j-1c}R^{k-1c}$ 、 $NR^{j-1c}R^{k-1c}$ 、 $OC(O)NR^{j-1c}R^{k-1c}$ 、 $NR^{j-1c}C(O)OR^{k-1c}$ 、 $C(O)NR^{j-1c}R^{k-1c}$  並びに  $NR^{j-1c}C(O)R^{k-1c}$  からなる群から選択され、 $R^{j-1c}$  及び  $R^{k-1c}$  のそれぞれは、独立に、H 又は  $C_1 - C_6$  アルキルであるか；又は  $-Q^{5c} - T^{5c}$  は、オキソであり；

$R^{10c}$  は、ハロ、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル又は N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル及び 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、1 つ又は複数のハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C(O)NR^{j-1c}R^{k-1c}$  又は  $NR^{j-1c}C(O)R^{k-1c}$  で任意選択的に置換されており；

$R^{11c}$  及び  $R^{12c}$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_3 - C_{12}$  シクロアルキル又は N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記  $C_3 - C_{12}$  シクロアルキル又は 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又は  $C_1 - C_6$  アルコキシルの 1 つ又は複数で任意選択的に置換されており；

$R^{13c}$  は、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_{12}$  シクロアルキル又は N、O 及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり；及び

$R^{14c}$  及び  $R^{15c}$  のそれぞれは、独立に、H、ハロ、シアノ、1 つ若しくは複数のハロ若しくはシアノで任意選択的に置換された  $C_1 - C_6$  アルキル、ハロ若しくはシアノの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された  $C_2 - C_6$  アルケニル、ハロ若しくはシアノの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された  $C_2 - C_6$  アルキニル、ハロ若しくはシアノの 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された  $C_3 - C_8$  シクロアルキル又は  $-OR$

<sup>6</sup> c である )

の化合物、その互変異性体又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩である、項目 1 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 189 )

前記 E H M T 2 阻害剤は、表 1 ~ 6 、表 6 A 及び表 7 のもの並びにそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項目 1 ~ 188 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 190 )

前記 E H M T 2 阻害剤は、表 1 のもの及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項目 1 ~ 189 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 191 )

前記 E H M T 2 阻害剤は、表 2 のもの及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項目 1 ~ 190 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 192 )

前記 E H M T 2 阻害剤は、表 3 のもの及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項目 1 ~ 191 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 193 )

前記 E H M T 2 阻害剤は、表 4 のもの及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項目 1 ~ 192 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 194 )

前記 E H M T 2 阻害剤は、表 5 のもの及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項目 1 ~ 193 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 195 )

前記 E H M T 2 阻害剤は、表 6 のもの及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項目 1 ~ 194 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 196 )

前記 E H M T 2 阻害剤は、表 6 A のもの及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項目 1 ~ 195 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 197 )

前記 E H M T 2 阻害剤は、表 7 のもの及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項目 1 ~ 196 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 198 )

前記 E H M T 2 阻害剤は、E H M T 2 の選択的阻害剤である、項目 1 ~ 197 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 199 )

癌を処置するための併用療法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、項目 1 ~ 198 のいずれか一項に記載の E H M T 2 阻害剤と、治療有効量の、項目 1 ~ 198 のいずれか一項に記載の 1 つ又は複数の追加の治療薬とを投与するステップを含む併用療法。

( 項目 200 )

項目 1 ~ 199 のいずれか一項に記載の E H M T 2 阻害剤と、項目 1 ~ 199 のいずれか一項に記載の 1 つ又は複数の追加の治療薬と、癌の処置における前記 E H M T 2 阻害剤及び前記 1 つ又は複数の追加の治療薬の使用を指示する説明書とを含むキット。

( 項目 201 )

癌の予防又は処置に使用するための、項目 1 ~ 200 のいずれか一項に記載の E H M T 2 阻害剤であって、前記予防又は処置は、それを必要とする対象に治療有効量の 1 つ又は複数の追加の治療薬を投与するステップをさらに含む、E H M T 2 阻害剤。

( 項目 202 )

癌の予防又は処置に使用するための 1 つ又は複数の追加の治療薬であって、前記予防又は処置は、それを必要とする対象に、治療有効量の、項目 1 ~ 201 のいずれか一項記載の E H M T 2 阻害剤を投与するステップをさらに含む、1 つ又は複数の追加の治療薬。

(項目203)

癌の予防又は処置に使用するための、項目1～202のいずれか一項に記載のE H M T 2阻害剤と1つ又は複数の追加の治療薬との組み合わせ。

(項目204)

癌の予防又は処置のための薬剤の製造における、項目1～203のいずれか一項に記載のE H M T 2阻害剤の使用であって、前記予防又は処置は、それを必要とする対象に治療有効量の1つ又は複数の追加の治療薬を投与するステップをさらに含む、使用。

(項目205)

癌の予防又は処置のための薬剤の製造における、1つ又は複数の追加の治療薬の使用であって、前記予防又は処置は、それを必要とする対象に、治療有効量の、項目1～204のいずれか一項に記載のE H M T 2阻害剤を投与するステップをさらに含む、使用。

(項目206)

癌の予防又は処置のための薬剤の製造における、項目1～205のいずれか一項に記載のE H M T 2阻害剤と1つ又は複数の追加の治療薬との組み合わせの使用。