

【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、膵臓癌、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、膵管腺癌、膵臓内分泌腫瘍、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、ユーイング肉腫、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)、メチルトラン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変タンパク質、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、ビンブラスチン、ピンクリスチン、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、ブパルリシブ、M K - 2 2 0 6、イバタセルチニブ、エベロリムス、イビリムマブ、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、エバカドスタット、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)、ブラシノスタット、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、デシタピン、グアデシタピン、パルスボダール、ダサタニブ、バラセルチブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、ベパシズマブ、プレオマイシン、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；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 - V a x)、自己致死照射黒色腫細胞、B C D - 1 0 0、B C G ワクチン、B M S - 9
3 6 5 5 9 (A n t i - P D - L 1)、C A D I - 0 5、C a n c e r V a x ワクチン (
C A N V A X I N)、C B - 1 0 - 0 1 (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 (c o r y n e b a c t e r i u m g r a n u l o s u m)
P 4 0 抽出物、C S F 4 7 0 ワクチン、B C G、モルグラモスチム、C Y T 0 0 4 - M e
l Q b G 1 0、C Y T 0 0 4 - M e l Q b G 1 0 とモンタニドとの組み合わせ、D 1 / 3
- M A G E - 3 - H i s 融合タンパク質、D C / A p o - N e c ワクチン、樹状細胞の適
用、樹状細胞療法、D e t o x - B アジュバント、D S - 8 2 7 3 a、G M 2 - K L H ワ
クチン、G M - C S F D N A、N S C 6 8 3 4 7 2、g p 1 0 0 抗原、g p 7 5 D N
A ワクチン、G R N - 1 2 0 1、H L A - A 1 結合 M A G E - 1 / M A G E - 3 マルチペ
プチド・パルス自己樹状細胞ワクチン、ヒト g p 1 0 0 プラスミド D N A ワクチン、ヒト
チロシナーゼ、I L 1 5 - D C ワクチン、マウス T Y R P 2 D N A、v e l e d i m e
x (I N X N - 2 0 0 1 ; N ' - (3 , 5 - ジメチルベンゾイル) - N ' - [(3 R) -
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)
、G D 2 L 及び G D 3 L との K L H コンジュゲート、リボソームインターロイキン - 2、
M A R T - 1 抗原、M A R T - 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、M D X - 0 1 0、M D X - C T L A 4 抗体、チロシナーゼ / g p 1 0 0 / M A R T
- 1 ペプチド黒色腫ワクチン、H L A A 2 / 4 - 1 B B リガンドを発現するように改変
された黒色腫ワクチン、M K C 1 1 0 6 - M T、モノクローナル抗体 4 B 5 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 g p 1
0 0 プラスミド D N A ワクチン、n D C ワクチン接種、N Y - E S O - 1 I S C O M A
T R I X (登録商標) ワクチン、オブリメルセンナトリウム、オフアツムマブ、O V A
B i P ペプチド、P B M C 再注入、P E G I F N - 2 b、ペプチドワクチン、ペプチ
ド・パルス樹状細胞、p I L - 1 2、P O L - 1 0 3 A、組換え C D 4 0 リガンド、組換
えヒト H s p 1 1 0 - g p 1 0 0 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 - 2 b、組換えインターフェロン - 1 b、組換えインターフ
ェロン、サルグラモスティム、T B I - 1 4 0 1 (H F 1 0)、治療用自己リンパ球、
T r i M i x - D C、T r i M i x - D C 及びイピリムマブ、T R X 5 1 8、チロシナー
ゼペプチド、タンパク質 I D O 由来ペプチドからなるワクチン、z i v - a f l i b e r
c e p t、M e l a F i n d (R)、ペムプロリズマブと組み合わせた 4 S C - 2 0 2、
A B I - 0 0 7、アセトアミノフェン、A C Y - 2 4 1、フォテムスチン、フリベルセブ
ト、抗 C D 1 3 7 (4 - 1 B B) (B M S - 6 6 3 5 1 3)、抗 C T L A 4 モノクローナ
ル抗体及び H D I によるアジュバント化学療法、A P O 8 6 6、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、B K M 1 2 0 とベ
ムラフェニブ (P L X 4 0 3 2) との組み合わせ、B M S - 9 3 6 5 5 8 (M D X 1 1 0
6 - 0 4)、ボロノフェニルアラニン - フルクトース複合体、B R A F 阻害剤ダブラフェ
ニブと M E K 阻害剤トラメチニブとの組み合わせ、プチオニンスルホキシイミン、C C
5 0 1 3、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 8 7 0、
8 9 3、C P G 7 9 0 9 注射、C R 0 1 1 - 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 1 0 0 - M A R T -
1 抗原ワクチン、デノスマブ、デブシペプチド、ジスルフィラム (D S F)、E 7 0 5 0
とレンバチニブとの組み合わせ、エレスクロモール (S T A - 4 7 8 3)、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 4 9 2 9 0 9 7、
G e n a s e n s e (登録商標) (G 3 1 3 9、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 2 1 3 2 2 3 1 A、G S
K 1 1 2 0 2 1 2、G S K 2 1 1 8 4 3 6、H S P P C - 9 6、オンコファージ、h u 1
4 . 1 8 - I L 2、ヒドロキシクロロキン、イメキシソン、イミキモド、I M P 3 2 1、I
N C 2 8 0、インドシアニングリーン、インドキシモド、I N O - 1 0 0 1、L 1 9 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 - 1 0 0 1、イリノ
テカン、分離式肢灌流、L 1 9 I L 2 と L 1 9 T N F 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、オマベロキシロン、パゾパニブとバ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)、ペンブロリズマブとエバカドスタットとの組み合わせ、ペンブ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、ペンブ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 (1 0 % 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 (ネクサパール) とダカルバジンとの組み合わせ、ソラフェニブ (ネクサパール、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 1 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)、アポトーシスに關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、ルキシロチニブ、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、ピンクリスチン、ベネトクラックス、ビスモデギブ、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、ダボリナド、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、バルボシクリブ、ベリフォシン ((1 , 1 - ジメチルビペリジン - 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、パタラニブ、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、パスastro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

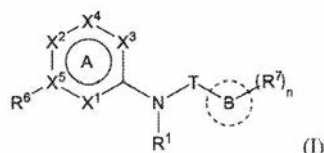
前記 1 つ又は複数の追加の治療薬は、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼ阻害剤 (例えば、トポイソメラーゼ I I 阻害剤、トポイソメラーゼ I 阻害剤)、メチルトランスフェラーゼ

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、CTLA-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-Kit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BRAF V600E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；

X¹は、原子価が許す限り、N、CR²又はNR²であり；

X²は、原子価が許す限り、N、CR³又はNR³であり；

X³は、原子価が許す限り、N、CR⁴又はNR⁴であり；

X⁴は、N若しくはCR⁵であるか、又はX⁴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；

X⁵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C₆-C₁₀アリール、C₃-C₁₀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C₁-C₆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C₁-C₆アルキレンリンカー、C₂-C₆アルケニレンリンカー若しくはC₂-C₆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、(R⁷)_nで任意選択的に置換されたC₁-C₆アルキルであるか；又はBが不在である場合、T及びR¹は、それらが結合されている原子と一緒に、それぞれ(R⁷)_n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；

R¹は、H又はC₁-C₄アルキルであり；

R²、R³及びR⁴のそれぞれは、独立に、H、ハロ、シアノ、C₁-C₆アルコキシル、C₆-C₁₀アリール、NR^aR^b、C(O)NR^aR^b、NR^aC(O)R^b、C₃-C₈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C₁-C₆アルキルからなる群から選択され、ここで、C₁-C₆アルコキシル及びC₁-C₆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 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、 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^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、 $NR^8C(O)NR^{12}R^{13}$ 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^7 は、独立に、オキソ (= O) 又は $-Q^2 - T^2$ であり、ここで、各 Q^2 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 つ若しくは複数以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^2 は、独立に、H、ハロ、シアノ、 OR^{10} 、 OR^{11} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、5 ~ 10 員ヘテロアリアル、 $C_3 - C_8$ 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 5 ~ 10 員ヘテロアリアル、 $C_3 - C_8$ 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、 $NR^x R^y$ で任意選択的に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $N(R^8)_2$ 、シアノ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-SO_2 R^8$ 又は $C_1 - C_6$ アルコキシルの 1 つ又は複数以任意選択的に置換されており、 R^x 及び R^y 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_7 は、H 又は $C(O)OR^8$ ではなく；

各 R^8 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 つ若しくは複数以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^{12} 、 OR^{13} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2 R^{13}$ 、 $S(O)_2 NR^{12}R^{13}$ 又は R^{S2} であり、ここで、 R^{S2} は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリアル、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 員ヘテロアリアルであり、及び R^{S2} 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 つ若しくは複数以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、 $C_6 - C_{10}$ アリアル、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 員ヘテロアリアル、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $S(O)_2 R^c$ 、 $NR^c R^d$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 並びに $NR^c C(O)R^d$ 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^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 つ若しくは複数以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、 $C_6 - C_{10}$ アリアル、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 員ヘテロアリアル、 OR^e 、 $C(O)R^e$ 、 $S(O)_2 R^e$ 、 $S(O)_2 NR^e R^f$ 、 $NR^e R^f$ 、 $C(O)NR^e R^f$ 並びに $NR^e C(O)R^f$ 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 つ若しくは複数以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 、 $NR^g R^h$ 、 $NR^g C(O)R^h$ 、 $C(O)NR^g R^h$ 、 $C(O)R^g$ 、 $S(O)_2 R^g$ 又は R^{S3} であり、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^{s3} 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^{s3} 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 - 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、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 - プロモ - N⁴ - (4 - フルオロフェニル) - N² - (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 ;
 N² - (4 - メトキシ - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - N⁴ - (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 R⁶ が N R⁸ R⁹ であり、ここで、R⁹ が - Q³ - R^{S 2} であり、及び R^{S 2} 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) - Q² - O R^{1 1} (ここで、R^{1 1} は、- Q⁶ - R^{S 3} であり、及び Q⁶ は、任意選択的に置換された C₂ - C₆ アルキレンリンカー、C₂ - C₆ アルケニレンリンカー又は C₂ - C₆ アルキニレンリンカーである) 及び (i i) - Q² - N R^{1 0} R^{1 1} (ここで、R^{1 1} は、- Q⁶ - R^{S 3} 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、R⁶ は、O R⁹ 又は N R⁸ R⁹ ではなく、ここで、R⁹ 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、R⁶ は、N R⁸ R⁹ ではなく、ここで、R⁹ 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、R⁶ 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 N R⁸ R⁹ ではなく、ここで、R⁹ 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 C₁ - C₆ 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 C₆ - C₁₀ 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 C₃ - C₁₀ 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、R⁶ は、N R⁸ C (O) R^{1 3} ではなく ;

(7) X¹ 及び X³ が N であり、X² が C R³ であり、X⁴ が C R⁵ であり、X⁵ が C であり、R⁵ が、1 つ又は複数の C₁ - C₆ 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 R⁶ 及び R³ 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 C₁ - C₃ 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、C₆ - C₁₀ アリール、C₃ - C₁₀ シクロアル

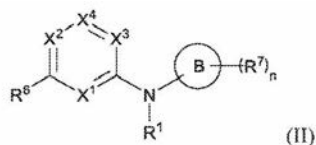
キル又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、又は

(8) X^2 及び X^3 が N であり、 X^1 が CR^2 であり、 X^4 が CR^5 であり、 X^5 が C であり、 R^5 が $C_3 - C_8$ シクロアルキル又は 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、それぞれが 1 つ又は複数の $C_1 - C_6$ アルキルで任意選択的に置換されており、且つ R^6 及び R^2 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 $C_1 - C_3$ 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、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $C_3 - C_{10}$ 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 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^4 であり、及び X^4 は、 CR^5 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^3 であり、 X^4 は、 CR^5 であり；及び

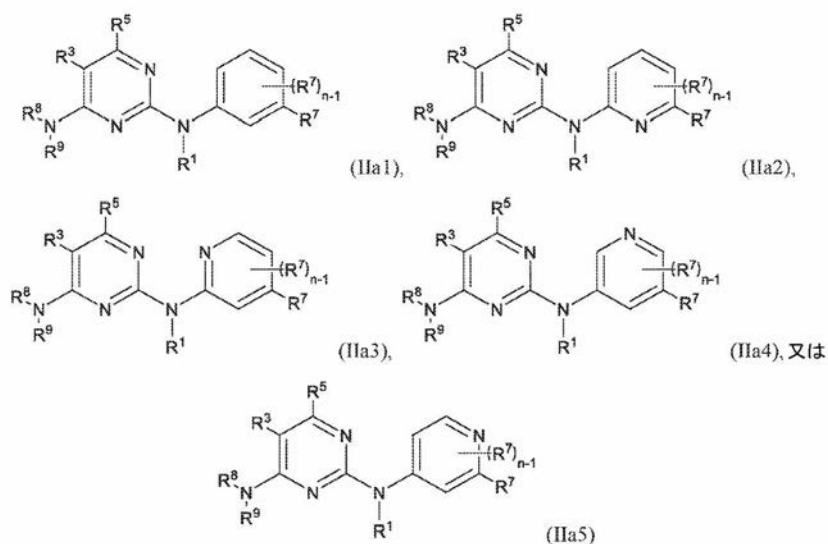
n は、1、2 又は 3 である)

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 E H M T 2 阻害剤は、式 (IIa1)、(IIa2)、(IIa3)、(IIa4) 又は (IIa5) :

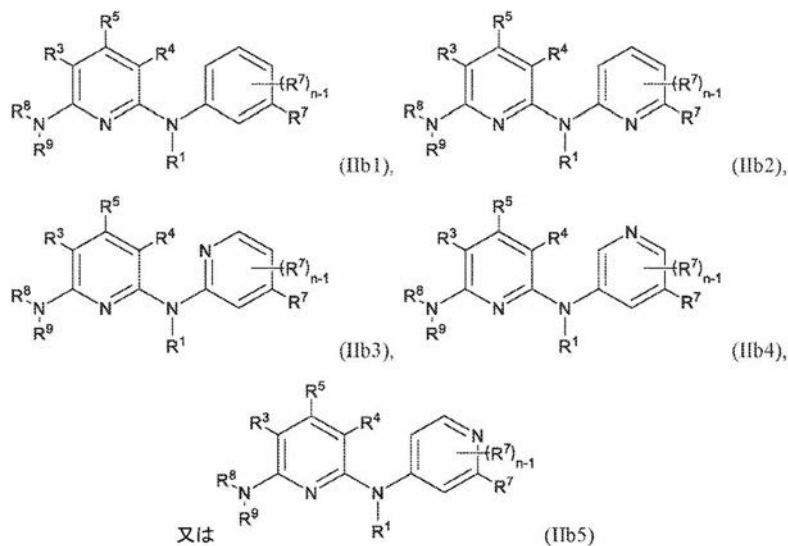
【化 203】



の化合物である；あるいは

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (IIb1)、(IIb2)、(IIb3)、(IIb4) 又は (IIb5) :

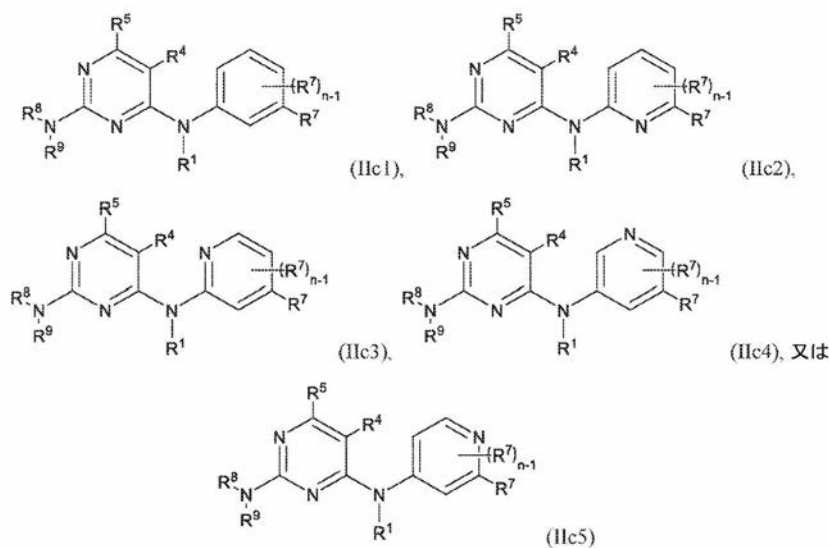
【化 2 0 4】



の化合物である；あるいは

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (I I c 1)、(I I c 2)、(I I c 3)、(I I c 4)
又は (I I c 5)：

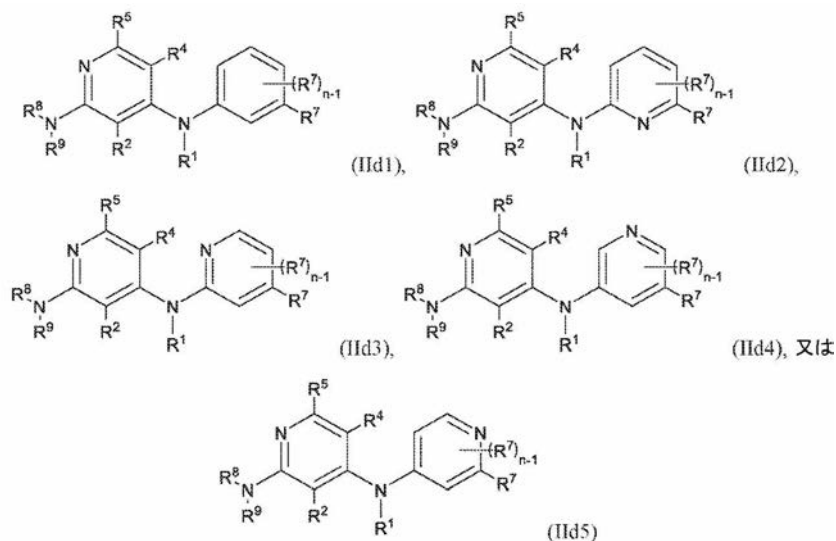
【化 2 0 5】



の化合物である；あるいは

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (I I d 1)、(I I d 2)、(I I d 3)、(I I d 4)
又は (I I d 5)：

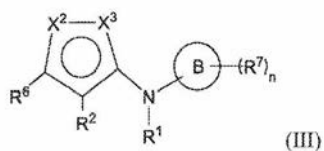
【化 2 0 6】



の化合物である；あるいは

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (I I I)：

【化 2 0 7】



(式中、

環 B は、フェニル又はピリジルであり、

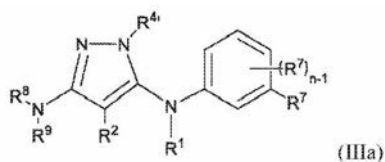
X² 及び X³ の少なくとも 1 つは、N であり；及び

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 (I I I a)：

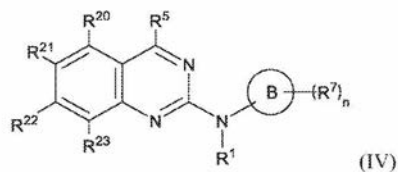
【化 2 0 8】



の化合物である；あるいは

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (I V)：

【化 2 0 9】



(式中、

環 B は、C₃ - C₆ シクロアルキルであり；

R²⁰、R²¹、R²² 及び R²³ のそれぞれは、独立に、H、ハロ、C₁ - C₃ アルキル、ヒドロキシル又は C₁ - C₃ アルコキシルであり；及び

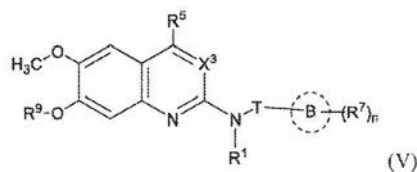
n は、1 又は 2 である)

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わせ物。

【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 C₃ - C₆ シクロアルキルであり；

X³ は、N 又は C R⁴ であり、ここで、R⁴ は、H 又は C₁ - C₄ アルキルであり；

R¹ は、H 又は C₁ - C₄ アルキルであり；又は

B が不在である場合、T 及び R¹ は、それらが結合されている原子と一緒に、それぞれ (R⁷)_n 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 R⁷ は、独立に、オキソ (= O) 又は - Q² - T² であり、ここで、各 Q² 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 C₁ - C₆ 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 C₁ - C₆ アルキレンリンカー、C₂ - C₆ アルケニレンリンカー若しくは C₂ - C₆ アルキニレンリンカーであり、及び各 T² は、独立に、H、ハロ、OR¹⁰、OR¹¹、C(O)R¹¹、NR¹⁰R¹¹、C(O)NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰C(O)R¹¹、C₃ - C₈ 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 C₃ - C₈ 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^xR^y で任意選択的に置換された C₁ - C₆ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、N(R⁸)₂、シアノ、C₁ - C₆ ハロアルキル、- SO₂R⁸ 又は C₁ - C₆ 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^x 及び R^y のそれぞれは、独立に、H 又は C₁ - C₆ アルキルであり；及び R₇ は、H 又は C(O)OR⁸ ではなく；

R⁵ は、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₈ 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 C₃ - C₈ 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、- C₁ - C₆ アルキレン - 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、- C(O)C₁ - C₆ アルキル又はハロ若しくは OR^a の 1 つ若しくは複数で任意選択的に置換された C₁ - C₆ 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；

R⁹ は、- Q³ - T³ であり、ここで、Q³ は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは C₁ - C₆ 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 C₁ - C₆ アルキレンリンカー、C₂ - C₆ アルケニレンリンカー若しくは C₂ - C₆ アルキニレンリンカーであり、及び T³ は、1 つ又は複数の - Q⁴ - T⁴ 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 Q⁴ は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは C₁ - C₆ 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 C₁ - C₃ アルキレンリンカー、C₂ - C₃ アルケニレンリンカー若しくは C₂ - C₃ アルキニレンリンカーであり、及び各 T⁴ は、独立に、H、ハロ、シアノ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₆ - C₁₀ 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、C(O)R^c、S(O)₂R^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 C₁ - C₆ アルキルであるか；又は - Q⁴ - T⁴ は、オキソであり；及び

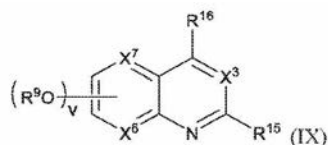
n は、0、1 又は 2 である)

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 1 1】

前記 E H M T 2 阻害剤は、(I X) :

【化 2 1 9】



(式中、

X⁶ は、N 又は C H であり ;

X⁷ は、N 又は C H であり ;

X³ は、N 又は C R⁴ であり ;

R⁴ は、独立に、H、ハロ、シアノ、C₁ - C₆ アルコキシル、C₆ - C₁₀ アリール、NR^aR^b、C(O)NR^aR^b、NR^aC(O)R^b、C₃ - C₈ 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 C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択され、ここで、C₁ - C₆ アルコキシル及び C₁ - C₆ 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 C₁ - C₆ アルキルであり ;

各 R⁹ は、独立に、- Q³ - T³ であり、ここで、Q³ は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは C₁ - C₆ 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 C₁ - C₆ アルキレンリンカー、C₂ - C₆ アルケニレンリンカー若しくは C₂ - C₆ アルキニレンリンカーであり、及び T³ は、H、ハロ、OR¹²、OR¹³、NR¹²R¹³、NR¹²C(O)R¹³、C(O)NR¹²R¹³、C(O)R¹³、S(O)₂R¹³、S(O)₂NR¹²R¹³ 又は R^{S2} であり、ここで、R^{S2} は、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₆ - C₁₀ 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^{S2} は、1 つ又は複数の - Q⁴ - T⁴ で任意選択的に置換されており、ここで、各 Q⁴ は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは C₁ - C₆ 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 C₁ - C₃ アルキレンリンカー、C₂ - C₃ アルケニレンリンカー若しくは C₂ - C₃ アルキニレンリンカーであり、及び各 T⁴ は、独立に、H、ハロ、シアノ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₆ - C₁₀ 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、C(O)R^c、S(O)₂R^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 C₁ - C₆ アルキルであるか ; 又は - Q⁴ - T⁴ は、オキソであり ; 又は

R¹² は、H 又は C₁ - C₆ アルキルであり ;

R¹³ は、それぞれ 1 つ又は複数の - Q⁸ - T⁸ で任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₆ - C₁₀ 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 Q⁸ は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは C₁ - C₆ 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 C₁ - C₃ アルキレンリンカー、C₂ - C₃ アルケニレンリンカー若しくは C₂ - C₃ アルキニレンリンカーであり、及び各 T⁸ は、独立に、H、ハロ、シアノ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₆ - C₁₀ 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 - Q⁸ - T⁸ は、オキソであり ;

R¹⁵ は、C₁ - C₆ アルキル、NHR¹⁷、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₆ - C₁₀ 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 $C_1 - C_6$ 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 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 $-Q^9 - T^9$ 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^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 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 $-Q^9 - T^9$ は、オキソであり；

R^{16} は、それぞれ 1 つ又は複数の $-Q^{10} - T^{10}$ 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 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^{10} 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^{10} 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 $-Q^{10} - T^{10}$ は、オキソであり；

R^{17} は、H 又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；及び

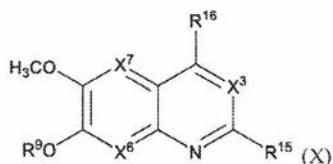
v は、0、1 又は 2 である）

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】



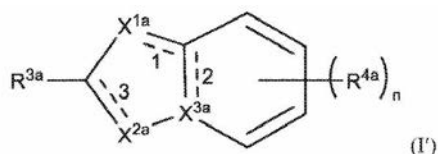
(式中、 X^3 は、N 又は CR^4 であり、ここで、 R^4 は、H、ハロ及びシアノからなる群から選択される)

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^{1a} は、

【化 223】

---1---

が単結合である場合、O、S、 $CR^{1a}R^{11a}$ 又は NR^{1a} であるか、又は X^{1a} は

、
【化 2 2 4】

1

が二重結合である場合、Nであり；

X^{2a} は、

【化 2 2 5】

3

が二重結合である場合、N又は CR^{2a} であるか、又は X^{2a} は、

【化 2 2 6】

3

が単結合である場合、 NR^{2a} であり；

X^{3a} は、N又はCであり； X^{3a} がNである場合、

【化 2 2 7】

1

は、二重結合であり、且つ

【化 2 2 8】

2

は、単結合であり、及び X^{3a} がCである場合、

【化 2 2 9】

1

は、単重結合であり、且つ

【化 2 3 0】

2

は、二重結合であり；

R^{1a} 、 R^{2a} 及び R^{11a} のそれぞれは、独立に、 $-Q^{1a}-T^{1a}$ であり、ここで、各 Q^{1a} 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^{1a} は、独立に、H、ハロ、シアノ、 $NR^{5a}R^{6a}$ 、 $C(O)NR^{5a}R^{6a}$ 、 $-OC(O)NR^{5a}R^{6a}$ 、 $C(O)OR^{5a}$ 、 $-OC(O)R^{5a}$ 、 $C(O)R^{5a}$ 、 $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$ 、 $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$ 、 OR^{5a} 又は R^{S1a} であり、ここで、 R^{S1a} 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^{S1a} 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；又は

R^{1a} 及び R^{11a} 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、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；

$R^{1a'}$ 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つ若しくは複数以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つ又は複数以任意選択的に置換されており；

R^{3a} は、H、 $NR^{aa}R^{ba}$ 、 OR^{aa} 又は R^{S4a} であり、ここで、 R^{S4a} 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^{aa} 及び R^{ba} のそれぞれは、独立に、H若しくは R^{S5a} であるか、又は R^{aa} 及び R^{ba} 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^{S5a} 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^{S4a} 、 R^{S5a} 並びに R^{aa} 及び R^{ba} 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つ又は複数以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つ又は複数以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231】

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つ若しくは複数以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つ若しくは複数以任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキルの1つ又は複数以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つ若しくは複数以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^{S3a} であり、ここで、 R^{S3a} 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^{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

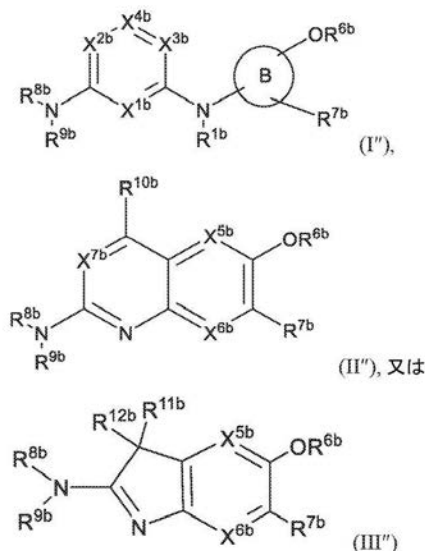
n は 1、2、3 又は 4 である）

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 14】

前記 E H M T 2 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^a 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又は $C_1 - C_6$ 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^S であり、ここで、 R^S 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 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、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2N(R^c)_2$ 、 $-NR^cC(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)OR^d$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^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^c 及び R^d のそれぞれは、独立に、H又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^7 は、 $-Q^2 - T^2$ であり、ここで、 Q^2 は、結合、 $C(O)NR^e$ 又は $NR^eC(O)$ であり、 R^e は、H又は $C_1 - C_6$ アルキルであり、及び T^2 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 $-Q^3 - T^3$ 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^f 、 $C(O)R^f$ 、 $C(O)OR^f$ 、 $OC(O)R^f$ 、 $S(O)_2R^f$ 、 NR^fR^g 、 $OC(O)NR^fR^g$ 、 $NR^fC(O)OR^g$ 、 $C(O)NR^fR^g$ 並びに $NR^fC(O)R^g$ からなる群から選択され、 R^f 及び R^g 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 $-Q^3 - T^3$ は、オキソであり；

R^8 は、H又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^9 は、 $-Q^4 - T^4$ であり、ここで、 Q^4 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^4 は、H、ハロ、 OR^h 、 NR^hR^i 、 $NR^hC(O)R^i$ 、 $C(O)NR^hR^i$ 、 $C(O)R^h$ 、 $C(O)OR^h$ 、 $NR^hC(O)OR^i$ 、 $OC(O)NR^hR^i$ 、 $S(O)_2R^h$ 、 $S(O)_2NR^hR^i$ 又は R^S であり、ここで、 R^h 及び R^i 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^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 $-Q^5 - T^5$ で任意選択的に置換されており、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^{jb} 、 $C(O)R^{jb}$ 、 $C(O)OR^{jb}$ 、 $OC(O)R^{jb}$ 、 $S(O)_2R^{jb}$ 、 $NR^{jb}R^{kb}$ 、 $OC(O)NR^{jb}R^{kb}$ 、 $NR^{jb}C(O)OR^{kb}$ 、 $C(O)NR^{jb}R^{kb}$ 並びに $NR^{jb}C(O)R^{kb}$ からなる群から選択され、 R^{jb} 及び R^{kb} 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

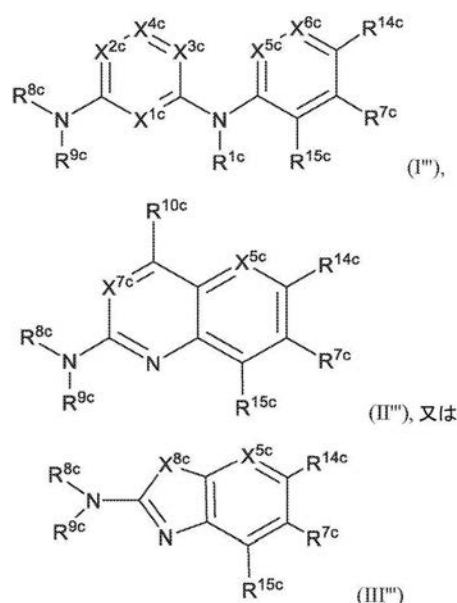
R^{11b} 及び R^{12b} は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル又はN、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4~12員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル又は4~12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又は $C_1 - C_6$ アルコキシの1つ又は複数で任意選択的に置換されている）

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EHMT2阻害剤は、式(I'')、(II'')又は(III'')；

【化244】



(式中、

X^{1c} は、N又は CR^{2c} であり；

X^{2c} は、N又は CR^{3c} であり；

X^{3c} は、N又は CR^{4c} であり；

X^{4c} は、N又は CR^{5c} であり；

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

X^{8c} は、 NR^{13c} 又は $CR^{11c}R^{12c}$ であり；

R^{1c} は、H又は $C_1 - C_4$ 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^{ac} 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^{5c} であり、ここで、 R^{5c} 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^{5c} 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、 $-C(O)R^{cc}$ 、 $-C(O)OR^{cc}$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-NR^{cc}C(O)R^{dc}$ 、 $-C(O)NR^{cc}R^{dc}$ 、 $-NR^{cc}C(O)OR^{dc}$ 、 $-OC(O)NR^{cc}R^{dc}$ 、 $NR^{cc}R^{dc}$ 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^{dc} 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} 、 $NR^{m1c}R^{m2c}$ 、 $NR^{m1c}C(O)R^{m2c}$ 、 $C(O)NR^{m1c}$

$1^c R^{m2c}$ 、 $C(O)R^{m1c}$ 、 $C(O)OR^{m1c}$ 、 $NR^{m1c}C(O)OR^{m2c}$ 、 $OC(O)NR^{m1c}R^{m2c}$ 、 $S(O)_2R^{m1c}$ 、 $S(O)_2NR^{m1c}R^{m2c}$ 又は R^{S3c} であり、ここで、 R^{m1c} 及び R^{m2c} 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^{S3c} 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^{S3c} は、1 つ又は複数の $-Q^7c - T^7c$ で任意選択的に置換されており、ここで、各 Q^7c 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^7c 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^{n1c} 、 $C(O)R^{n1c}$ 、 $C(O)OR^{n1c}$ 、 $OC(O)R^{n1c}$ 、 $S(O)_2R^{n1c}$ 、 $NR^{n1c}R^{n2c}$ 、 $OC(O)NR^{n1c}R^{n2c}$ 、 $NR^{n1c}C(O)OR^{n2c}$ 、 $C(O)NR^{n1c}R^{n2c}$ 並びに $NR^{n1c}C(O)R^{n2c}$ からなる群から選択され、 R^{n1c} 及び R^{n2c} 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^{hc} 、 $NR^{hc}R^{ic}$ 、 $NR^{hc}C(O)R^{ic}$ 、 $C(O)NR^{hc}R^{ic}$ 、 $C(O)R^{hc}$ 、 $C(O)OR^{hc}$ 、 $NR^{hc}C(O)OR^{ic}$ 、 $OC(O)NR^{hc}R^{ic}$ 、 $S(O)_2R^{hc}$ 、 $S(O)_2NR^{hc}R^{ic}$ 又は R^{S2c} であり、ここで、 R^{hc} 及び R^{ic} 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^{S2c} 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^{S2c} 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^{jc} 、 $C(O)R^{jc}$ 、 $C(O)OR^{jc}$ 、 $OC(O)R^{jc}$ 、 $S(O)_2R^{jc}$ 、 $NR^{jc}R^{kc}$ 、 $OC(O)NR^{jc}R^{kc}$ 、 $NR^{jc}C(O)OR^{kc}$ 、 $C(O)NR^{jc}R^{kc}$ 並びに $NR^{jc}C(O)R^{kc}$ からなる群から選択され、 R^{jc} 及び R^{kc} 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、 $C(O)NR^{jc}R^{kc}$ 又は $NR^{jc}C(O)R^{kc}$ 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 $-OR^{6c}$ 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EHMT2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EHMT2阻害剤は、EHMT2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、EHMT2阻害剤を含み、前記方法は、(1)前記細胞を(a)有効量のEHMT2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EHMT2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EHMT2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EHMT2阻害剤と組み合わせ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EHMT2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、膵臓癌、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、膵管腺癌、膵臓内分泌腫瘍、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、ユーイング肉腫、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、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、膵臓癌、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、急性骨髄性白血病（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EHMT2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EHMT2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EHMT2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EHMT2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EHMT2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EHMT2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EHMT2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)、メチルトラン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変タンパク質、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、シスプラチン、カルボプラチン、ビンブラスチン、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、イビリムマブ、ペンブロリスマブ、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、エバカドスタット、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)、ブラシノスタット、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、デシタピン、グアデシタピン、パルスボダール、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、プレオマイシン、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、シスプラチン、カルボプラチ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、ビンブラスチン、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、ダブラフェニブ、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、ペンブロリズマブ、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 I D O - 1 阻害剤は、エパカドスタットである、項目 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 6)

前記治療ワクチンは、seviprotimut-L 又は MVax である、項目 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 7)

前記 T 細胞ベースの療法は、Immunice11 (登録商標) である、項目 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記 H D A C 阻害剤は、ブラシノスタット、パノビノスタット又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 9)

前記 E Z H 2 阻害剤は、タゼメトスタット又はその薬学的に許容される塩である、項目 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 0)

前記 D O T 1 L 阻害剤は、ピノメトスタット又はその薬学的に許容される塩である、項目 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 1)

前記 D N A 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 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 2)

前記 P - 糖タンパク質阻害剤は、パ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 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 3)

前記 c - K i t 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 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 4)

前記オーロラキナーゼ阻害剤は、パ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 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 5)

前記 C D K 4 / 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 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 6)

前記 V G E F 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 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 7)

前記 P D - L 1 阻害剤は、BMS - 9 3 5 5 9 又はその薬学的に許容される塩である、項目 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 8)

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 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 9)

前記抗体 D R 5 アゴニストは、DS - 8 2 7 3 a、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 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 0)

前記 C D K 1 / 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 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 1)

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 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 2)

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 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 3)

前記黒色腫関連抗原 3 (MAGE - A 3) 標的化剤は、GSK 2 1 3 2 2 3 1 A、イマチニブ、タリモジンラヘルバレブベク又はそれらの薬学的に許容される塩を含む、項目 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 4)

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 - 1 0 0、BCG ワクチン、BMS - 9 3 6 5 5 9 (Anti - PD - L 1)、CADI - 0 5、Cancer Vax ワクチン (CANVAXIN)、CB - 1 0 - 0 1 (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 granulorum) P 4 0 抽出物、CSF 4 7 0 ワクチン、BCG、モルグラモスチム、CYT 0 0 4 - Mel Q b G 1 0、CYT 0 0 4 - Mel Q b G 1 0 とモンタニドとの組み合わせ、D 1 / 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 アジュバント、DS - 8 2 7 3 a、GM 2 - KLH ワクチン、GM - CSF DNA、NSC 6 8 3 4 7 2、gp 1 0 0 抗原、gp 7 5 DNA ワクチン、GRN - 1 2 0 1、HLA - A 1 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 gp 1 0 0 プラスミド DNA ワクチン、ヒトチロシナーゼ、IL 1 5 - DC ワクチン、マウス TYRP 2 DNA、veledime x (INXN - 2 0 0 1 ; N' - (3 , 5 - ジメチルベンゾイル) - N' - [(3 R) - 2 , 2 - ジメチルヘキサ - 3 - イル] - 2 - エチル - 3 - メトキシベンゾヒドラジド)、GD 2 L 及び GD 3 L との KLH コンジュゲート、リボ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 - 0 1 0、MDX - CTLA 4 抗体、チロシナーゼ / gp 1 0 0 / MART - 1 ペプチド黒色腫ワクチン、HLA A 2 / 4 - 1 BB リガンドを発現するように改変された黒色腫ワクチン、MKC 1 1 0 6 - MT、モノクローナル抗体 4 B 5 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 gp 1 0 0 プラスミド DNA ワクチン、nDC ワクチン接種、NY - ESO - 1 ISCOMA TRI X (登録商標) ワクチン、オブリメルセンナトリウム、オフアツムマブ、OVA Bi P ペプチド、PBMC 再注入、PEG IFN - 2 b、ペプチドワクチン、ペプチド - パルス樹状細胞、pIL - 1 2、POL - 1 0 3 A、組換え CD 4 0 リガンド、組換えヒト Hsp 1 1 0 - gp 1 0 0 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 - 2 b、組換えインターフェロン - 1 b、組換えインターフェロン、サルグラモスティム、TBI - 1 4 0 1 (HF 1 0)、治療用自己リンパ球、Tri Mix - DC、Tri Mix - DC 及びイピリムマブ、TRX 5 1 8、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)、ベムプロリズマブと組み合わせた 4 SC - 2 0 2、ABI - 0 0 7、アセトアミノフェン、ACY - 2 4 1、フォテムスチン、フリベルセプト、抗 CD 1 3 7 (4 - 1 BB) (BMS - 6 6 3 5 1 3)、抗 CTLA 4 モノクローナル抗体及び HDI によるアジュバント化学療法、APO 8 6 6、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、BKM 1 2 0 とベムラフェニブ (PLX 4 0 3 2) との組み合わせ、BMS - 9 3 6 5 5 8 (MDX 1 1 0 6 - 0 4)、ボロノフェニルアラニン - フルクトース複合体、BRA F 阻害剤ダブラフェニブと MEK 阻害剤トラメチニブとの組み合わせ、プチオニンスルホキシイミン、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、CP 870、893、CPG 7909注射、CR011-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、デブシペプチド、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、GSK 1120212、GSK 2118436、HSPPC-96、オンコファージ、hu14.18-IL2、ヒドロキシクロロキン、イメキシソン、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、LGX818、ロムスチン、マシチニブ、MDX-010(抗CTLA4)モノクローナル抗体、MEK162、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、OBP-301、オマベロキシロン、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-2b、ペグイントロン、ペグ化インターフェロン-2a、ペグ化インターフェロン-2b(PEGイントロン)、ペンブロリズマブとエパカドスタットとの組み合わせ、ペンブロリズマブと高用量インターフェロン-2b(HDI)との組み合わせ、ペンブ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、PF-06688992、プラセボ、PLX3397、プロブラノロール、PV-10(10%ローズベンガルナトリウム)、ラニビズマブとTTT(ICG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-21、レシキモド、リルゾール、リツキサン、RO5185426、RTA 402、サラカチニブ、ソラフェニブ(ネクサパール)とダカルバジンとの組み合わせ、ソラフェニブ(ネクサパール、BAY43-9006)、ソラフェニブトシレート、STA-9090、スニチニブリンゴ酸、SX-682、タネスピマイシン、タシスラム、TILとIL2との組み合わせ、チモロールとLCPとの組み合わせ、TLPLDC、TMZ、トレメリムマブ、ビタミンD、ビタミンD3(コレカルシフェロール)、XL888、YM155、IGIMRT、電離放射線(IR)療法、陽子線療法、放射線療法、WBRT、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(Ab1阻害剤又はAb1T351I阻害剤)、AhRアゴニスト、Pi3K/Akt経路阻害剤(Akt阻害剤)、アルキル化剤、AMPKアゴニスト及びAMPKアンタゴニスト、アンドロゲン受容体、代謝拮抗剤、ARFGAP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(ALK阻害剤)、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤(ATM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Plk阻害剤)、BCR阻害剤、BCR-Ab1阻害剤、アポトーシスの負の調節因子の阻害剤(BIRC5阻害剤)、BMPシグナル伝達アンタゴニスト、Wntシグナル伝達阻害剤(-カテニン阻害剤)、アポトーシスに關与するタンパク質の阻害剤(BCL2阻害剤又はBcl-x阻害剤)、非受容体チロシンキナーゼ阻害剤(BTK阻害剤)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(CDK阻害剤、CDK2阻害剤、CDK4阻害剤、CDK6阻害剤、CDK7阻害剤又はCDK9阻害剤)、Chk阻害剤(Chk1阻害剤又はChk2阻害剤)、受容体チロシンキナーゼ経路阻害剤(c-Kit阻害剤)、カゼインキナーゼ阻害剤(CK2a阻害剤)、CSF1R阻害剤(c-fms阻害剤)、EAR阻害剤、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(HER阻害剤(HER2阻害剤)、Erbb阻害剤(Erbb-2阻害剤、Erbb-3阻害剤又はErbb-4阻害剤)、FAK阻害剤(FAK1阻害剤又はFAK2阻害剤)、脂肪酸シンターゼ、FGFシグナル伝達阻害剤(FGFR1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)、リパーゼ阻害剤 (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 (タキサン又はビンカルカロイド)、 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)、アポトーシスに關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、ルキシロチニブ、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、ピンクリスチン、ベネトクラックス、ビスモデギブ、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、ダリナパルシン、 E N M D - 2 0 7 6、 E X 5 2 7、ダボリナド、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、VX-702、XL147、YM155、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-ジメチルビペリジン-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、パタラニブ、A769662、AS252424、BI-78D3、BI-D1870、BMS-536924、C75、ドルソモルフィン、エンペリン、FH535、GSK0660、GSK650394、GW0742、GW2580、GW441756、GW9662、HIF-1i、IPA-3、TCS JNK5a、JZL184、KU0063794、KU-55933、L779450、LFM-A13、LSN415169、NVP-TAE684、PD173074、PIM-14a、QS11、Src-I1、SU6656、T0901317、TCS 401、Tie2i、U73122、パスストロール、Wnti、XAV939、ZM336372、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RARアゴニストは、9CDHRA、アリトレチノイン、AC-261066、AC-55649、アシトレチン、アダパレン、アロチノイド酸、トレチノイン、AM-580、BMS-493、BMS-753、BMS-961、CD-1530、CD-2314、CD-437、Ch-55、EC23、エトレチネート、フェンレチニド、イソトレチノイン、パロパロテン、レチノイン酸、レチノール、タミパロテン、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、急性骨髄性白血病（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II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、CTLA-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-Kit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BRAF V600E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、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、ara-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、デシタピン、グアデシタピン、ブラシノスタット、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、パ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、サバシチビン、ボサロキシニ、トボテカン、マイトマイシン、ボラセルチブ、イブルチニブ、リリルマブ、グラスデギブ、パルスボダール、レナリドマイド、ダサタニブ、バラセルチブ、パルボシクリブ、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、MK-2206、ガネテスビブ、トセドスタット、ルキソリチニブ、チビファルニブ、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(IMiD)、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EHMT2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EHMT2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、インビトロ、インビボ、インサイチュ又はエクスビ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。

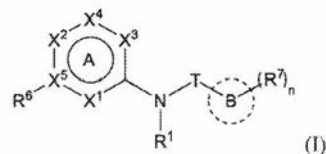
(項目67)

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EHMT2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ビ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；

X¹は、原子価が許す限り、N、CR²又はNR²であり；

X²は、原子価が許す限り、N、CR³又はNR³であり；

X³は、原子価が許す限り、N、CR⁴又はNR⁴であり；

X⁴は、N若しくはCR⁵であるか、又はX⁴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、 $(R^7)_n$ 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 $(R^7)_n$ 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^a 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^{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、 $-C(O)R^9$ 、 $-SO_2 R^8$ 、 $-SO_2 N(R^8)_2$ 、 $-NR^8 C(O)R^9$ 、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^a 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^a 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^6 は、 X^5 が N であり、及び環 A が 6 員ヘテロアリア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 員ヘテロアリアルであり、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、 $NR^8C(O)NR^{12}R^{13}$ 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 員ヘテロアリアルを形成するか；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 員ヘテロアリアルを形成し、ここで、形成される前記フェニル又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリアルは、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^7 は、独立に、オキソ (= O) 又は $-Q^2-T^2$ であり、ここで、各 Q^2 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^2 は、独立に、H、ハロ、シアノ、 OR^{10} 、 OR^{11} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、5 ~ 10 員ヘテロアリアル、 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 5 ~ 10 員ヘテロアリアル、 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、 NR^xR^y で任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $N(R^8)_2$ 、シアノ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-SO_2R^8$ 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^x 及び R^y 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^7 は、H 又は $C(O)OR^8$ ではなく；

各 R^8 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^{12} 、 OR^{13} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 又は R^{S2} であり、ここで、 R^{S2} は、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリアル、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 員ヘテロアリアルであり、及び R^{S2} 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} アリアル、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 員ヘテロアリアル、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 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^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^{S3} 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^{S3} 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^{S3} 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 - Q⁸ - T⁸ 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) プロボキシ] - 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) プロボキシ) 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) プロボキシ) 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) プロボキシ) キナゾリン - 4 - アミン

ではない、項目 1 ~ 67 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 69)

(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 - N⁴ - (4 - フルオロフェニル) - N² - (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；

N² - (4 - メトキシ - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - N⁴ - (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 - ビペリジニル] - 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 R⁶ が N R⁸ R⁹ であり、ここで、R⁹ が - Q³ - R^{S 2} であり、及び R^{S 2} 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) - Q² - O R¹₁ (ここで、R^{1 1} は、- Q⁶ - R^{S 3} であり、及び Q⁶ は、任意選択的に置換された C₂ - C₆ アルキレンリンカー、C₂ - C₆ アルケニレンリンカー又は C₂ - C₆ アルキレンリンカーである) 及び (i i) - Q² - N R^{1 0} R^{1 1} (ここで、R^{1 1} は、- Q⁶ - R^{S 3} 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、R⁶ は、O R⁹ 又は N R⁸ R⁹ ではなく、ここで、R⁹ 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^6 は、 NR^8R^9 ではなく、ここで、 R^9 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^6 は、任意選択的に置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、ビリジル、ピリミジル又は NR^8R^9 ではなく、ここで、 R^9 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 $C_1 - C_6$ 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 $C_6 - C_{10}$ 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 $C_3 - C_{10}$ 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^6 は、 $NR^8C(O)R^{13}$ ではなく；

(7) X^1 及び X^3 が N であり、 X^2 が CR^3 であり、 X^4 が CR^5 であり、 X^5 が C であり、 R^5 が、1 つ又は複数の $C_1 - C_6$ 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^6 及び R^3 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 $C_1 - C_3$ 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、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $C_3 - C_{10}$ 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^2 であり、 X^4 が CR^5 であり、 X^5 が C であり、 R^5 が $C_3 - C_8$ シクロアルキル又は 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、それぞれが 1 つ又は複数の $C_1 - C_6$ アルキルで任意選択的に置換されており、且つ R^6 及び R^2 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 $C_1 - C_3$ 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、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $C_3 - C_{10}$ 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^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 の少なくとも 1 つは、N であり、且つ X^5 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^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 の 2 つは、N であり、且つ X^5 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^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^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^6 、 R^2 、 R^3 及び R^4 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。

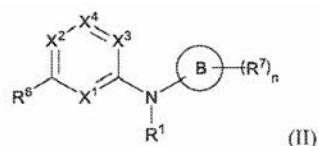
(項目 74)

R^2 '、 R^3 ' 及び R^4 ' の 1 つ又は複数が存在する場合、 R^6 、 R^2 '、 R^3 ' 及び R^4 ' 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 (I I)：

【化 2 0 2】



(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^4 であり、及び X^4 は、 CR^5 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^3 であり、 X^4 は、 CR^5 であり；及び

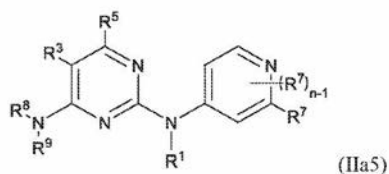
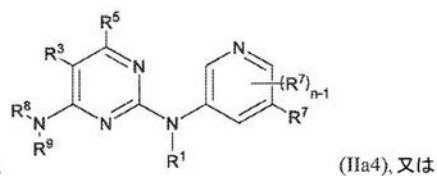
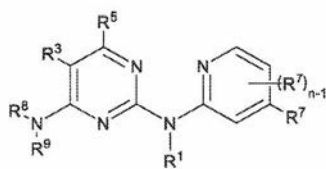
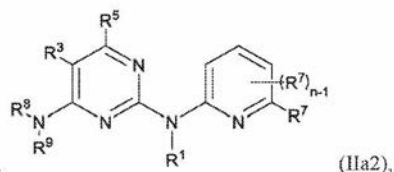
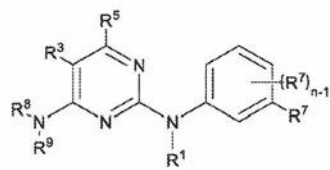
n は、1、2 又は 3 である）

の化合物である、項目 1 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 6)

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (I I a 1)、(I I a 2)、(I I a 3)、(I I a 4) 又は (I I a 5)：

【化 2 0 3】



の化合物である、項目 1 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

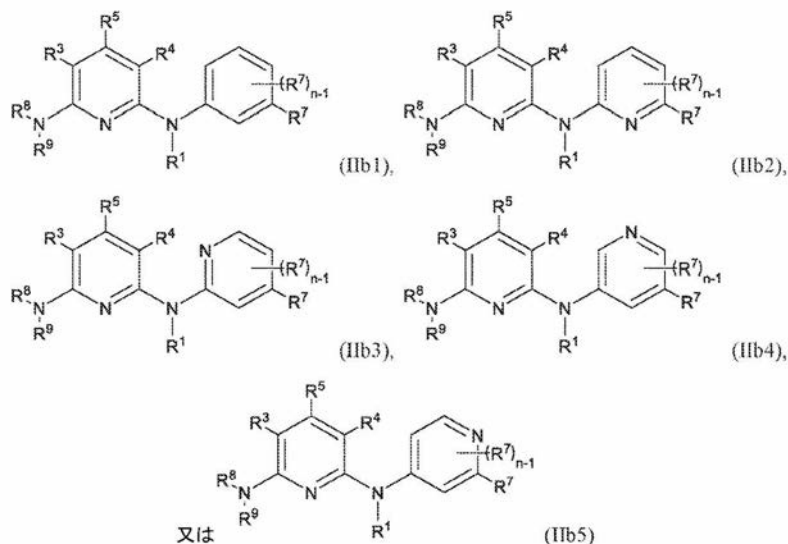
(項目 7 7)

R^3 及び R^5 の最大で 1 つは、H ではない、項目 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 8)

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (I I b 1)、(I I b 2)、(I I b 3)、(I I b 4) 又は (I I b 5)：

【化 2 0 4】



の化合物である、項目 1 ~ 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

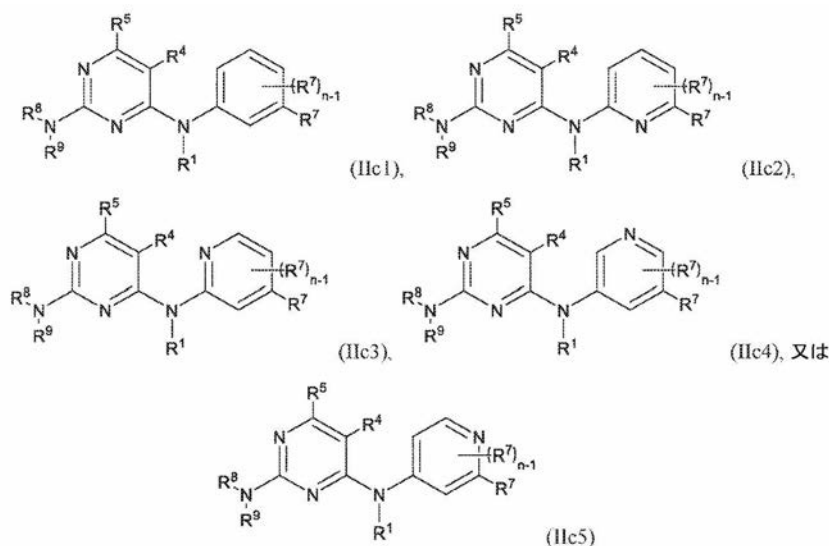
(項目 7 9)

R³、R⁴ 及び R⁵ の最大で 1 つは、H ではない、項目 1 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 0)

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (I I c 1)、(I I c 2)、(I I c 3)、(I I c 4) 又は (I I c 5) :

【化 2 0 5】



の化合物である、項目 1 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

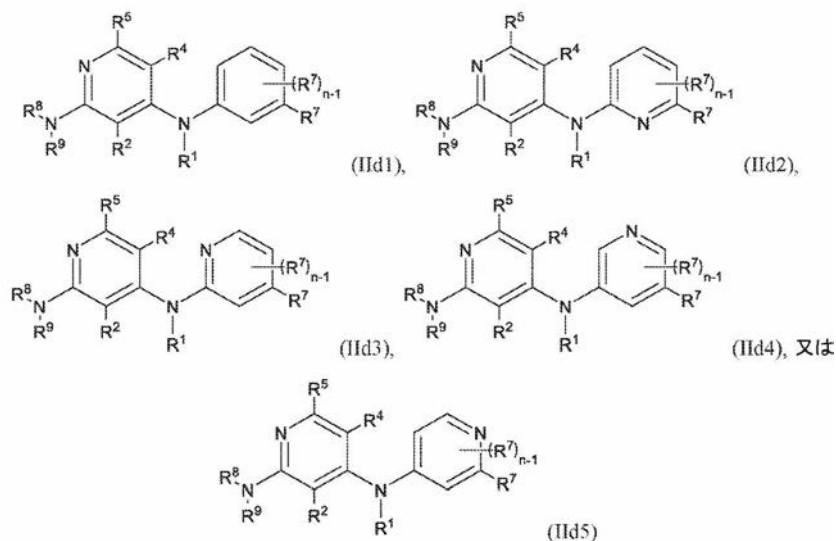
(項目 8 1)

R⁴ 及び R⁵ の最大で 1 つは、H ではない、項目 1 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 2)

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (I I d 1)、(I I d 2)、(I I d 3)、(I I d 4) 又は (I I d 5) :

【化 2 0 6】



の化合物である、項目 1 ~ 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 3)

R^2 、 R^4 及び R^5 の最大で 1 つは、H ではない、項目 1 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の方法。

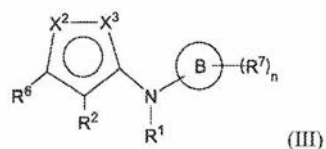
(項目 8 4)

前記環 A は、5 員ヘテロアリールである、項目 1 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 5)

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (I I I) :

【化 2 0 7】



(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

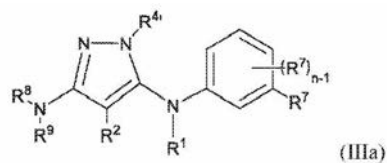
n は、1 又は 2 である)

の化合物である、項目 1 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 6)

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (I I I a) :

【化 2 0 8】



の化合物である、項目 1 ~ 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 7)

R^4 、及び R^2 の最大で 1 つは、H ではない、項目 1 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 8)

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 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 89)

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 ~ 88 のいずれか一項に記載の方法。

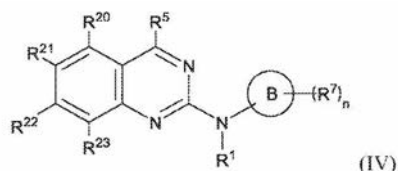
(項目 90)

n は、1 又は 2 である、項目 1 ~ 89 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 91)

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (IV) :

【化 209】



(式中、

環 B は、C₃ - C₆ シクロアルキルであり；

R²⁰、R²¹、R²² 及び R²³ のそれぞれは、独立に、H、ハロ、C₁ - C₃ アルキル、ヒドロキシル又は C₁ - C₃ アルコキシルであり；及び

n は、1 又は 2 である)

の化合物である、項目 1 ~ 90 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 92)

環 B は、シクロヘキシルである、項目 1 ~ 91 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 93)

R¹ は、H 又は CH₃ である、項目 1 ~ 92 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 94)

n は、1 又は 2 であり、及び R⁷ の少なくとも 1 つは、- Q² - OR¹¹ であり、ここで、R¹¹ は、- Q⁶ - R^{S3} であり、及び Q⁶ は、任意選択的に置換された C₂ - C₆ アルキレンリンカー、C₂ - C₆ アルケニレンリンカー又は C₂ - C₆ アルキニレンリンカーである、項目 1 ~ 93 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 95)

n は、1 又は 2 であり、及び R⁷ の少なくとも 1 つは、- Q² - NR¹⁰ R¹¹ であり、ここで、R¹¹ は、- Q⁶ - R^{S3} である、項目 1 ~ 94 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 96)

Q⁶ は、ヒドロキシルで任意選択的に置換された C₂ - C₆ アルキレンリンカー、C₂ - C₆ アルケニレンリンカー又は C₂ - C₆ アルキニレンリンカーであり、及び R^{S3} は、1 つ又は複数の - Q⁷ - T⁷ 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 ~ 95 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 97)

Q⁶ は、ヒドロキシルで任意選択的に置換された C₁ - C₆ アルキレンリンカー、C₂ - C₆ アルケニレンリンカー又は C₂ - C₆ アルキニレンリンカーであり、及び R^{S3} は、1 つ又は複数の - Q⁷ - T⁷ で任意選択的に置換された C₃ - C₆ シクロアルキルである、項目 1 ~ 96 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 98)

各 Q⁷ は、独立に、結合又は C₁ - C₃ アルキレンリンカー、C₂ - C₃ アルケニレンリンカー若しくは C₂ - C₃ アルキニレンリンカーであり、及び各 T⁷ は、独立に、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル又はフェニルである、項目 1 ~ 97 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 99)

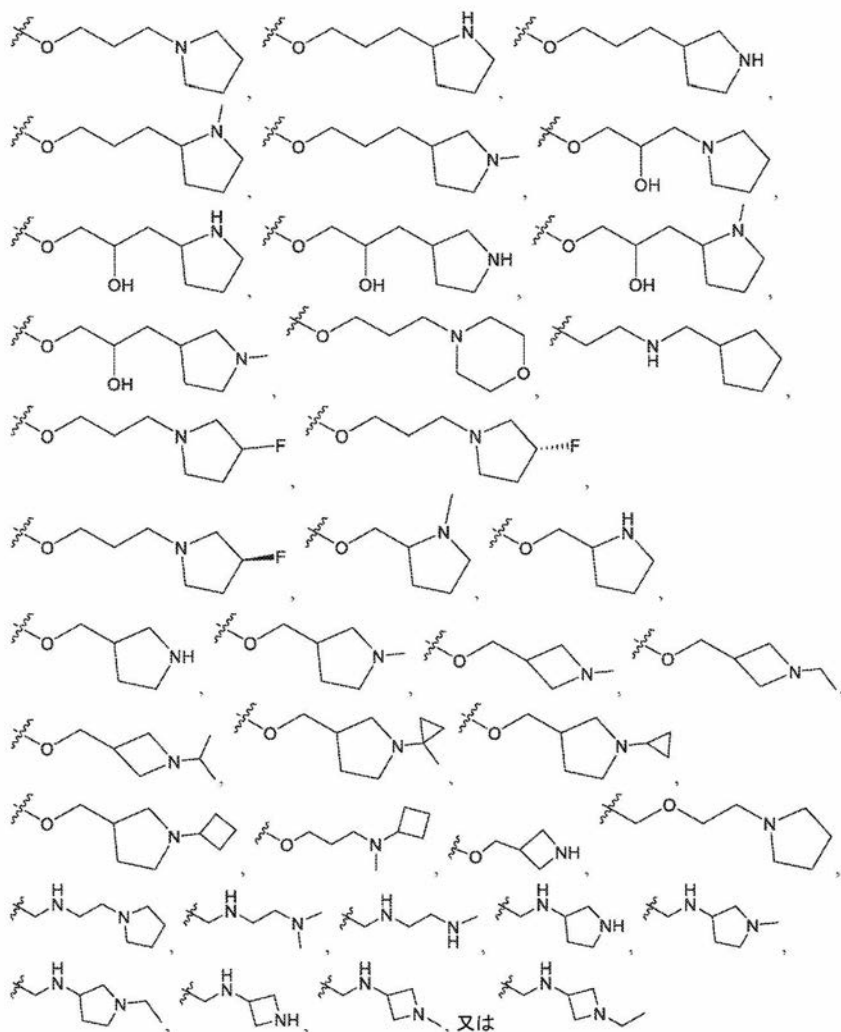
Q² は、結合又は C₁ - C₄ アルキレンリンカー、C₂ - C₄ アルケニレンリンカー若しくは C₂ - C₄ アルキニレンリンカーである、項目 1 ~ 98 のいずれか一項に記載の方

法。

(項目 100)

R^7 の少なくとも 1 つは、

【化 210】



である、項目 1 ~ 99 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 101)

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^7 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 102)

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、 NR^1 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^6 は、 $NR^8 R^9$ である、項目 1 ~ 102 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 104)

R^9 は、 $-Q^3-T^3$ であり、ここで、 T^3 は、 OR^{12} 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 又は R^{52} である、項目 1 ~ 103 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 105)

Q^3 は、ヒドロキシル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又は C_2-C_6 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^{S2} 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^{S2} 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。

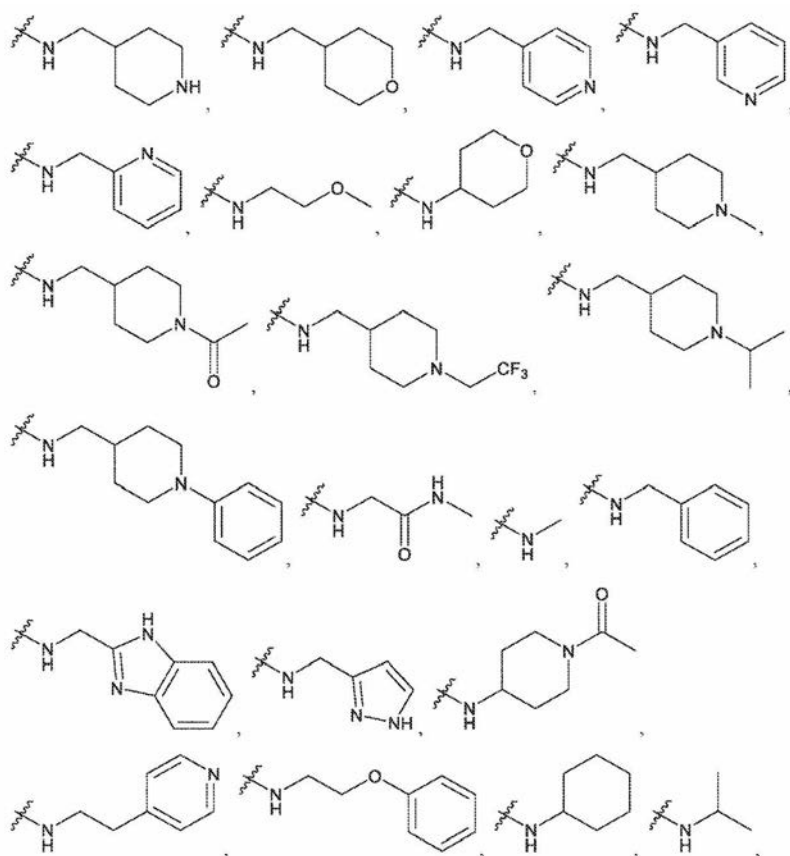
(項目 107)

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。

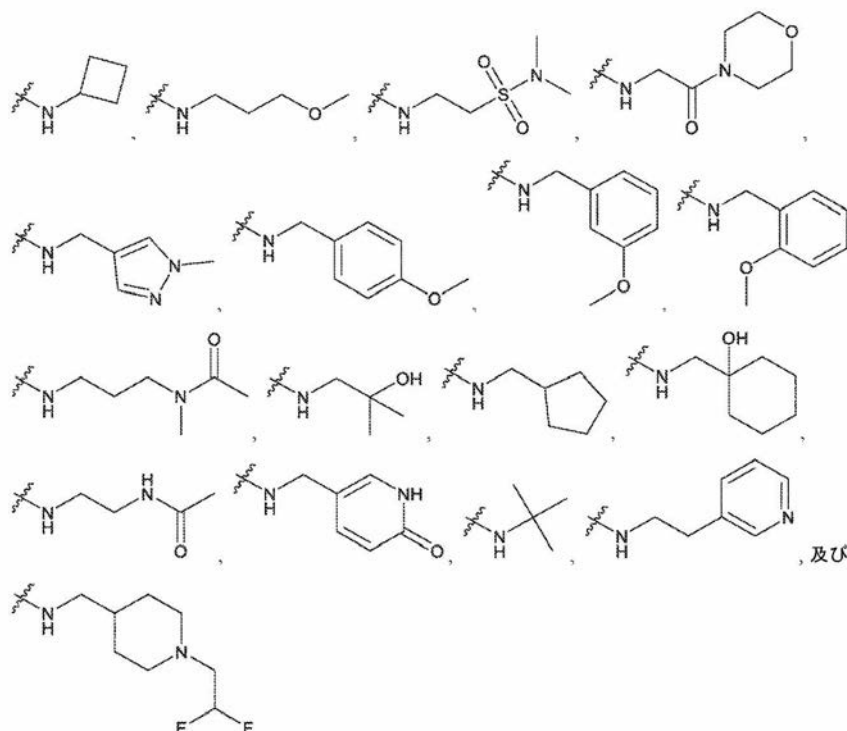
(項目 108)

R^6 又は $NR^8 R^9$ は、

【化 211】



【化 2 1 2】



からなる群から選択される、項目 1 ~ 1 0 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 9)

B は、不在であり、及び T は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであるか、又は T は、少なくとも 1 つの R^7 で置換された $C_1 - C_6$ アルキルである、項目 1 ~ 1 0 8 のいずれか一項に記載の方法。

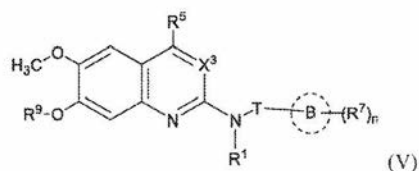
(項目 1 1 0)

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 $C_1 - C_6$ アルキルである、項目 1 ~ 1 0 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 1)

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 $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

X^3 は、N 又は CR^4 であり、ここで、 R^4 は、H 又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^1 は、H 又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；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 $(R^7)_n$ 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^7 は、独立に、オキソ (= O) 又は $-Q^2 - T^2$ であり、ここで、各 Q^2 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^2 は、独立に、H、ハロ、 OR^{10} 、 OR^{11} 、 $C(O)R^1$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $C_3 - C_8$ 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 $C_3 - C_8$ 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、 NR^xR^y で任意選択的に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $N(R^8)_2$ 、シアノ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-SO_2R^8$ 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^x 及び R^y 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_7 は、H又は $C(O)OR^8$ ではなく；

R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ 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 $C_3 - C_8$ シクロアルキル及び4～12員ヘテロシクロアルキルは、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、 $-C(O)C_1 - C_6$ アルキル又はハロ若しくは OR^a 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^9 は、 $-Q^3 - T^3$ 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、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、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^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 $C_1 - C_3$ 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員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 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；及び

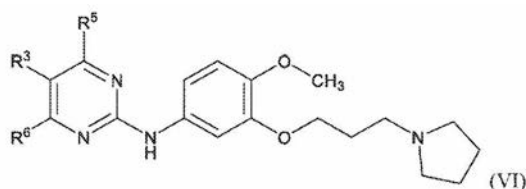
n は、0、1又は2である）

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EHMT2阻害剤は、式(VI)：

【化214】



(式中、

R^5 及び R^6 は、独立に、 $C_1 - C_6$ アルキル及び NR^8R^9 からなる群から選択されるか、又は R^6 及び R^3 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。

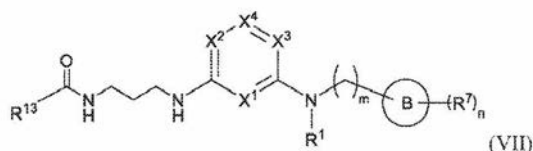
(項目113)

R^6 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EHMT2阻害剤は、式(VII)：

【化 2 1 5】



(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。

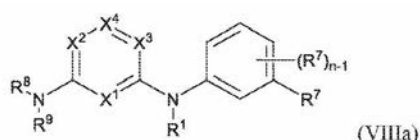
(項目115)

X^1 及び X^3 の両方は、Nである一方、 X^2 は、 CR^3 であり、及び X^4 は、 CR^5 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(VIIa)：

【化 2 1 6】



(式中、

X^1 は、N又は CR^2 であり；

X^2 は、N又は CR^3 であり；

X^3 は、N又は CR^4 であり；

X^4 は、N又は CR^5 であり；

R^2 は、H、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル及びハロ、 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 $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^3 及び R^4 のそれぞれは、Hであり；及び

R^5 は、独立に、H、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル及びハロ又は OR^a の1つ又は複数で任意選択的に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；又は

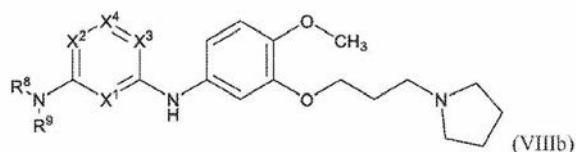
R^5 及び R^3 若しくは R^4 の1つは、それらが結合されている原子と一緒に、フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリアルを形成するか；又は R^5 及び R^3 、若しくは R^4 の1つは、それらが結合されている原子と一緒に、5員若しくは6員ヘテロアリアルを形成し、ここで、形成される前記フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリアルは、ハロ、 $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシル又は $C_1 - C_3$ アルコキシルの1つ又は複数で任意選択的に置換されており；

ここで、 R^2 又は R^5 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 2 1 7】



(式中、

X^1 は、N又は CR^2 であり；

X^2 は、N又は CR^3 であり；

X^3 は、N又は CR^4 であり；

X^4 は、N又は CR^5 であり；

R^2 は、H、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択さ

れ、 R^3 及び R^4 は、それぞれ H であり；及び

R^5 は、H、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；又は

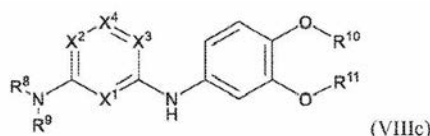
R^5 及び R^3 若しくは R^4 の 1 つは、それらが結合されている原子と一緒に、フェニル又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールを形成するか；又は R^5 及び R^3 ' 若しくは R^4 ' の 1 つは、それらが結合されている原子と一緒に、5 員若しくは 6 員ヘテロアリールを形成し、ここで、形成される前記フェニル又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールは、ハロ、 $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシル又は $C_1 - C_3$ アルコキシルの 1 つ又は複数で任意選択的に置換されており；

ここで、 R_2 又は R_5 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 (V I I I c)：

【化 218】



(式中、

X^1 は、N 又は CR^2 であり；

X^2 は、N 又は CR^3 であり；

X^3 は、N 又は CR^4 であり；

X^4 は、N 又は CR^5 であり；

R^2 は、H、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、 R^3 及び R^4 のそれぞれは、H であり；及び

R^5 は、H、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；又は

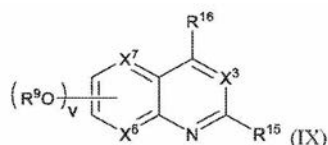
R^5 及び R^3 若しくは R^4 の 1 つは、それらが結合されている原子と一緒に、フェニル又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールを形成するか；又は R^5 及び R^3 ' 若しくは R^4 ' の 1 つは、それらが結合されている原子と一緒に、5 員若しくは 6 員ヘテロアリールを形成し、ここで、形成される前記フェニル又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールは、ハロ、 $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシル又は $C_1 - C_3$ アルコキシルの 1 つ又は複数で任意選択的に置換されており；

ここで、 R_2 又は R_5 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^6 は、N 又は CH であり；

X^7 は、N 又は CH であり；

X^3 は、N 又は CR^4 であり；

R^4 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^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^{12} 、 OR^{13} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 又は R^{52} であり、ここで、 R^{52} 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^{52} 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 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 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^{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；

R^{15} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 NHR^{17} 、 $C_3 - C_8$ 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、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 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 $-Q^9 - T^9$ 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^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 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 $-Q^9 - T^9$ は、オキソであり；

R^{16} は、それぞれ 1 つ又は複数の $-Q^{10} - T^{10}$ 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 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^{10} 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^{10} 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 $-Q^{10} - T^{10}$ は、オキソであり；

R^{17} は、H 又は $C_1 - C_6$ 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 ~ 118 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 120)

各 T^3 は、独立に、 OR^{12} 又は OR^{13} である、項目 1 ~ 119 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 121)

各 Q^3 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 $C_1 - C_6$ 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、項目 1 ~ 120 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 122)

R^{15} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 NHR^{17} 又は 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルである、項目 1 ~ 121 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 123)

R^{16} は、それぞれ 1 つ又は複数の $-Q^{10} - T^{10}$ で任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキル又は 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルである、項目 1 ~ 122 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 124)

各 T^{10} は、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ 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 ~ 123 のいずれか一項に記載の方法。

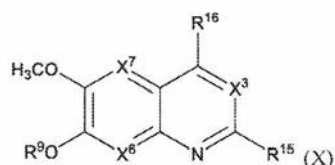
(項目 125)

各 Q^{10} 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 $C_1 - C_3$ 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る、項目 1 ~ 124 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 126)

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (X)：

【化 220】



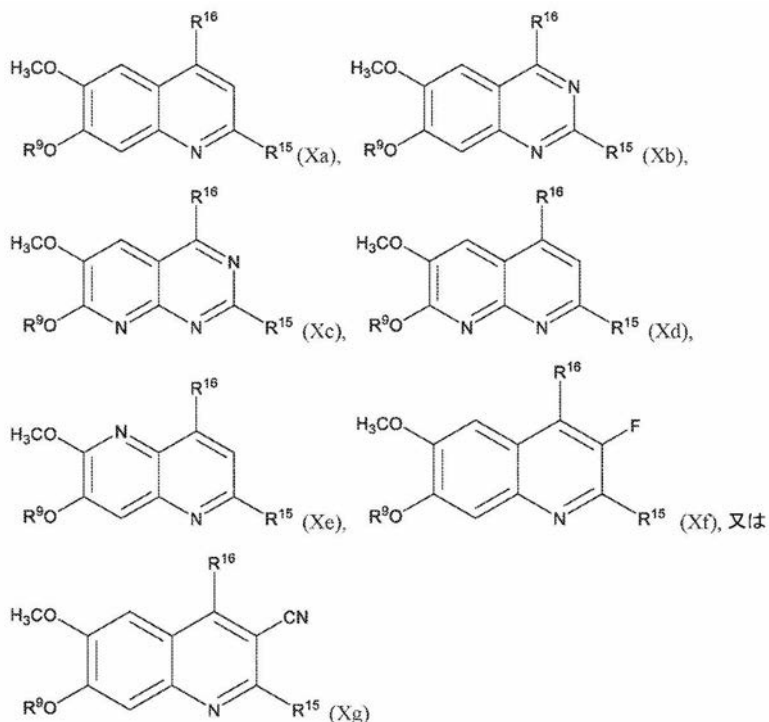
(式中、 X^3 は、N 又は CR^4 であり、ここで、 R^4 は、H、ハロ及びシアノからなる群から選択される)

の化合物である、項目 1 ~ 125 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 127)

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (Xa)、(Xb)、(Xc)、(Xd)、(Xe)、(Xf) 又は (Xg)：

【化 2 2 1】



の化合物である、項目 1 ~ 1 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 8)

X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 の少なくとも 1 つは、N である、項目 1 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 9)

X^2 及び X^3 は、CH であり、且つ X^1 及び X^4 は、N である、項目 1 ~ 1 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 0)

X^2 及び X^3 は、N であり、 X^1 は、 CR^2 であり、且つ X^4 は、 CR^5 である、項目 1 ~ 1 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

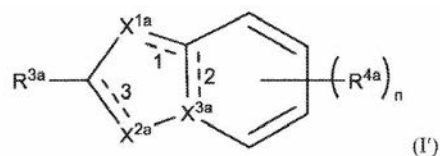
(項目 1 3 1)

R^6 は、 NR^8R^9 であり、及び R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキルであるか、又は R^5 及び R^3 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 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 2)

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (I') :

【化 2 2 2】



(式中、

X^{1a} は、

【化 2 2 3】

1

が単結合である場合、O、S、 $CR^{1a}R^{11a}$ 又は NR^{1a} であるか、又は X^{1a} は

【化 2 2 4】

1が二重結合である場合、Nであり；X^{2 a}は、

【化 2 2 5】

3が二重結合である場合、N又はC R^{2 a}であるか、又はX^{2 a}は、

【化 2 2 6】

3が単結合である場合、N R^{2 a}であり；X^{3 a}は、N又はCであり；X^{3 a}がNである場合、

【化 2 2 7】

1は、二重結合であり、且つ

【化 2 2 8】

2は、単結合であり、及びX^{3 a}がCである場合、

【化 2 2 9】

1は、単重結合であり、且つ

【化 2 3 0】

2は、二重結合であり；

R^{1 a}、R^{2 a}及びR^{1 1 a}のそれぞれは、独立に、- Q^{1 a} - T^{1 a}であり、ここで、各Q^{1 a}は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくはC₁ - C₆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C₁ - C₆アルキレンリンカー、C₂ - C₆アルケニレンリンカー若しくはC₂ - C₆アルキニレンリンカーであり、及び各T^{1 a}は、独立に、H、ハロ、シアノ、NR^{5 a}R^{6 a}、C(O)NR^{5 a}R^{6 a}、- OC(O)NR^{5 a}R^{6 a}、C(O)OR^{5 a}、- OC(O)R^{5 a}、C(O)R^{5 a}、- NR^{5 a}C(O)R^{6 a}、- NR^{5 a}C(O)OR^{6 a}、OR^{5 a}又はR^{S 1 a}であり、ここで、R^{S 1 a}は、C₃ - C_{1 2}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員ヘテロアリアルであり、及びR^{S 1 a}は、ハロ、C₁ - C₆アルキル、ヒドロキシル、オキソ、- C(O)R^{6 a}、- SO₂R^{5 a}、- SO₂N(R^{5 a})₂、- NR^{5 a}C(O)R^{6 a}、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ又はC₁ - C₆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^{1 a}及びR^{1 1 a}は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、C₃ - C_{1 2}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C₃ - C_{1 2}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、C₁ - C₆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C₁ - C₆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^{1 a}及びR^{2 a}のそれぞれは、独立に、- Q^{2 a} - T^{2 a}であり、ここで、Q²

^a 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^{S2a} であり、ここで、 R^{S2a} 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^{S2a} 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、 $NR^{aa}R^{ba}$ 、 OR^{aa} 又は R^{S4a} であり、ここで、 R^{S4a} 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^{aa} 及び R^{ba} のそれぞれは、独立に、H 若しくは R^{S5a} であるか、又は R^{aa} 及び R^{ba} 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^{S5a} 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^{S4a} 、 R^{S5a} 並びに R^{aa} 及び R^{ba} 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 231】

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^{S3a} であり、ここで、 R^{S3a} 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^{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

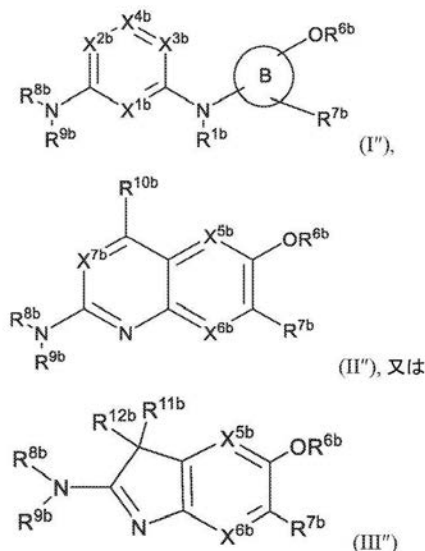
n は 1、2、3 又は 4 である）

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、項目 1 ~ 67 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 133)

前記 E H M T 2 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^a 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又は $C_1 - C_6$ 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、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^S であり、ここで、 R^S 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 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、オキソ、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-SO_2 R^c$ 、 $-SO_2 N(R^c)_2$ 、 $-NR^c C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^c R^d$ 、 $-NR^c C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 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^c 及び R^d のそれぞれは、独立に、H又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^7 は、 $-Q^2 - T^2$ であり、ここで、 Q^2 は、結合、 $C(O)NR^e$ 又は $NR^e C(O)$ であり、 R^e は、H又は $C_1 - C_6$ アルキルであり、及び T^2 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 $-Q^3 - T^3$ 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^f 、 $C(O)R^f$ 、 $C(O)OR^f$ 、 $OC(O)R^f$ 、 $S(O)_2 R^f$ 、 $NR^f R^g$ 、 $OC(O)NR^f R^g$ 、 $NR^f C(O)OR^g$ 、 $C(O)NR^f R^g$ 並びに $NR^f C(O)R^g$ からなる群から選択され、 R^f 及び R^g 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、 $C_1 - C_6$ 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 $-Q^3 - T^3$ は、オキソであり；

R^8 は、H又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^9 は、 $-Q^4 - T^4$ であり、ここで、 Q^4 は、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシ若しくは $C_1 - C_6$ 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 $C_1 - C_6$ 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^4 は、H、ハロ、 OR^h 、 $NR^h R^i$ 、 $NR^h C(O)R^i$ 、 $C(O)NR^h R^i$ 、 $C(O)R^h$ 、 $C(O)OR^h$ 、 $NR^h C(O)OR^i$ 、 $OC(O)NR^h R^i$ 、 $S(O)_2 R^h$ 、 $S(O)_2 NR^h R^i$ 又は R^S であり、ここで、 R^h 及び R^i 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^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 $-Q^5 - T^5$ で任意選択的に置換されており、ここで、各 Q^5 は、独立に、結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシ若しくは $C_1 - C_6$ 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^{jb} 、 $C(O)R^{jb}$ 、 $C(O)OR^{jb}$ 、 $OC(O)R^{jb}$ 、 $S(O)_2R^{jb}$ 、 $NR^{jb}R^{kb}$ 、 $OC(O)NR^{jb}R^{kb}$ 、 $NR^{jb}C(O)OR^{kb}$ 、 $C(O)NR^{jb}R^{kb}$ 並びに $NR^{jb}C(O)R^{kb}$ からなる群から選択され、 R^{jb} 及び R^{kb} 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)

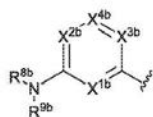
X^{1b} 及び X^{3b} は、N である、項目 1 ~ 135 のいずれか一項に記載の方法。

(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。

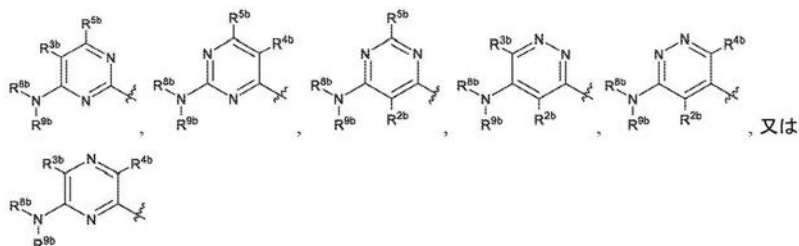
(項目 138)

【化 233】



は、

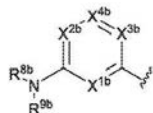
【化 234】



である、項目 1 ~ 137 のいずれか一項に記載の方法。

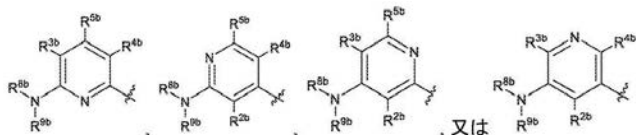
(項 目 1 3 9)

【 化 2 3 5 】



は、

【 化 2 3 6 】



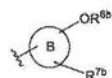
である、項目 1 ~ 1 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

(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。

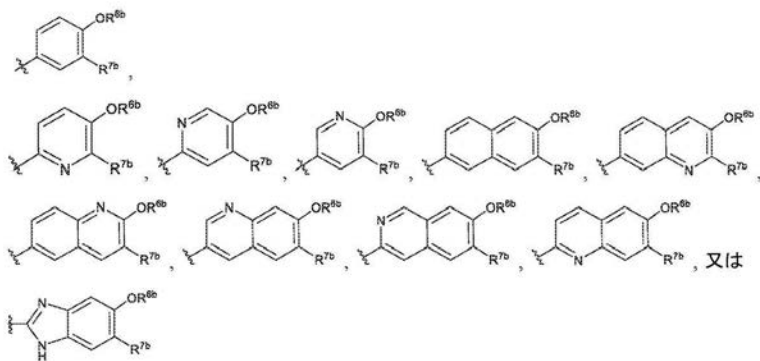
(項 目 1 4 1)

【 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。

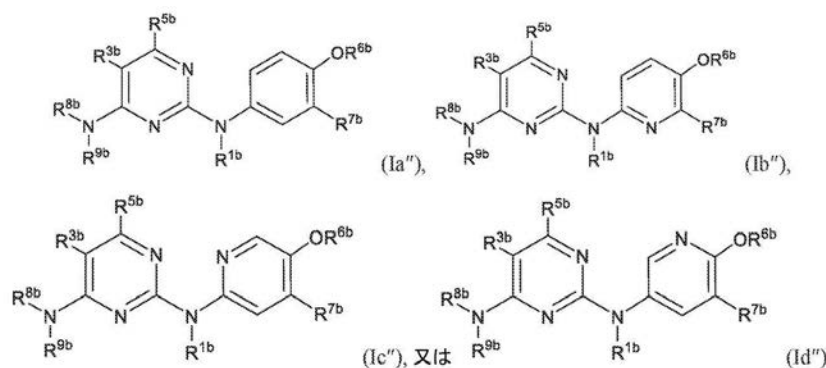
(項 目 1 4 2)

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 2 3 9】



のものである、項目 1 ~ 1 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 4)

R^{3b} 及び R^{5b} の最大で 1 つは、H ではない、項目 1 ~ 1 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 5)

R^{3b} 及び R^{5b} の少なくとも 1 つは、H ではない、項目 1 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

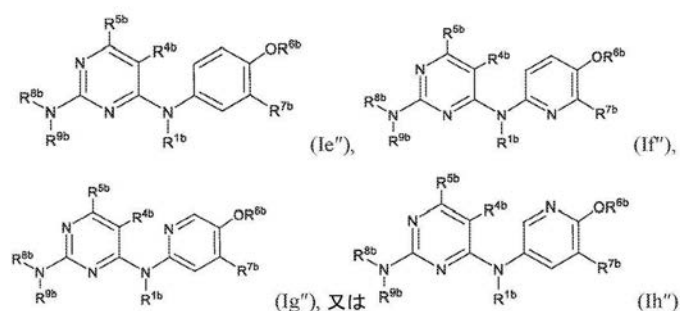
(項目 1 4 6)

R^{3b} は、H 又はハロである、項目 1 ~ 1 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 7)

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (I e''), (I f''), (I g'') 又は (I h'') :

【化 2 4 0】



の化合物である、項目 1 ~ 1 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 8)

R^{4b} 及び R^{5b} の最大で 1 つは、H ではない、項目 1 ~ 1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 9)

R^{4b} 及び R^{5b} の少なくとも 1 つは、H ではない、項目 1 ~ 1 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

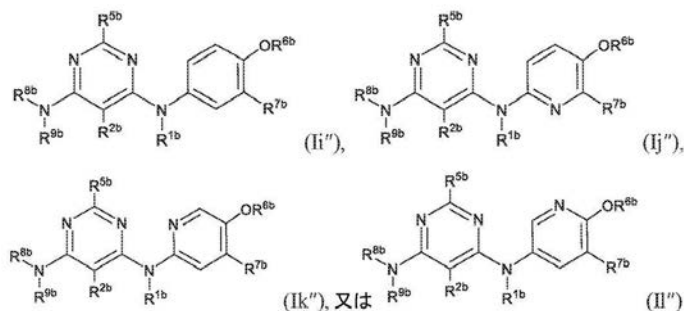
(項目 1 5 0)

R^{4b} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル又はハロである、項目 1 ~ 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 1)

前記 H M T 2 阻害剤は、式 (I i''), (I j''), (I k'') 又は (I l'') :

【化 2 4 1】



の化合物である、項目 1 ~ 1 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 2)

R^{2b} 及び R^{5b} の最大で 1 つは、H ではない、項目 1 ~ 1 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 3)

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

(項目 1 5 4)

R^{2b} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル又はハロである、項目 1 ~ 1 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 5)

R^{5b} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである、項目 1 ~ 1 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 6)

前記 E H M T 2 阻害剤は、式 (I I ' ') のものである、項目 1 ~ 1 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 7)

X^{5b} 、 X^{6b} 及び X^{7b} のそれぞれは、C H である、項目 1 ~ 1 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 8)

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

(項目 1 5 9)

X^{5b} 、 X^{6b} 及び X^{7b} の最大で 1 つは、N である、項目 1 ~ 1 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 0)

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、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 ~ 1 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 1)

R^{10b} は、炭素 - 炭素結合を介して式 (I I ' ') の二環式基に結合されている、項目 1 ~ 1 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 2)

R^{10b} は、炭素 - 窒素結合を介して式 (I I ' ') の二環式基に結合されている、項目 1 ~ 1 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 3)

前記化合物は、式 (I I I ' ') のものである、項目 1 ~ 1 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 4)

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、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、 $C_1 - C_6$ 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 $C_1 - C_6$ 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、項目 1 ~ 1 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 5)

$R^{1\ 1\ b}$ 及び $R^{1\ 2\ b}$ は、それらが結合されている炭素原子と一緒に、ハロ、 $C_1 - C_6$ 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 $C_1 - C_6$ 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 $C_4 - C_8$ シクロアルキルを形成する、項目 1 ~ 1 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 6)

$X^{5\ b}$ 及び $X^{6\ b}$ のそれぞれは、CH である、項目 1 ~ 1 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 7)

$X^{5\ b}$ 及び $X^{6\ b}$ のそれぞれは、N である、項目 1 ~ 1 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 8)

$X^{5\ b}$ 及び $X^{6\ b}$ の 1 つは、CH であり、及び他方は、CH である、項目 1 ~ 1 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 9)

$R^{6\ b}$ は、 $-Q^{1\ b} - T^{1\ b}$ であり、ここで、 $Q^{1\ b}$ 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 $C_1 - C_6$ アルキレンリンカーであり、及び $T^{1\ b}$ は、H、ハロ、シアノ又は $R^{5\ 1\ b}$ であり、ここで、 $R^{5\ 1\ b}$ 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 $R^{5\ 1\ b}$ は、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $NR^{c\ b}R^{d\ b}$ 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、項目 1 ~ 1 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 0)

$R^{6\ b}$ は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル又は $C_1 - C_6$ 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 $C_1 - C_6$ アルキルである、項目 1 ~ 1 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 1)

$R^{6\ b}$ は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルである、項目 1 ~ 1 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 2)

$R^{7\ b}$ は、 $-Q^{2\ b} - T^{2\ b}$ であり、ここで、 $Q^{2\ b}$ は、結合又は $C(O)NR^{e\ b}$ であり、及び $T^{2\ b}$ 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 $-Q^{3\ b} - T^{3\ b}$ で任意選択的に置換されている、項目 1 ~ 1 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 3)

$Q^{2\ b}$ は、結合である、項目 1 ~ 1 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 4)

$T^{2\ b}$ 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 $-Q^{3\ b} - T^{3\ b}$ で任意選択的に置換されている、項目 1 ~ 1 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

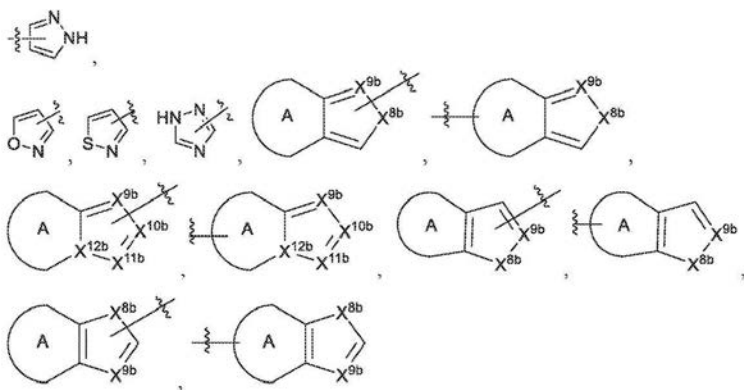
(項目 1 7 5)

$T^{2\ b}$ 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 ~ 1 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

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^{2b} 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。

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

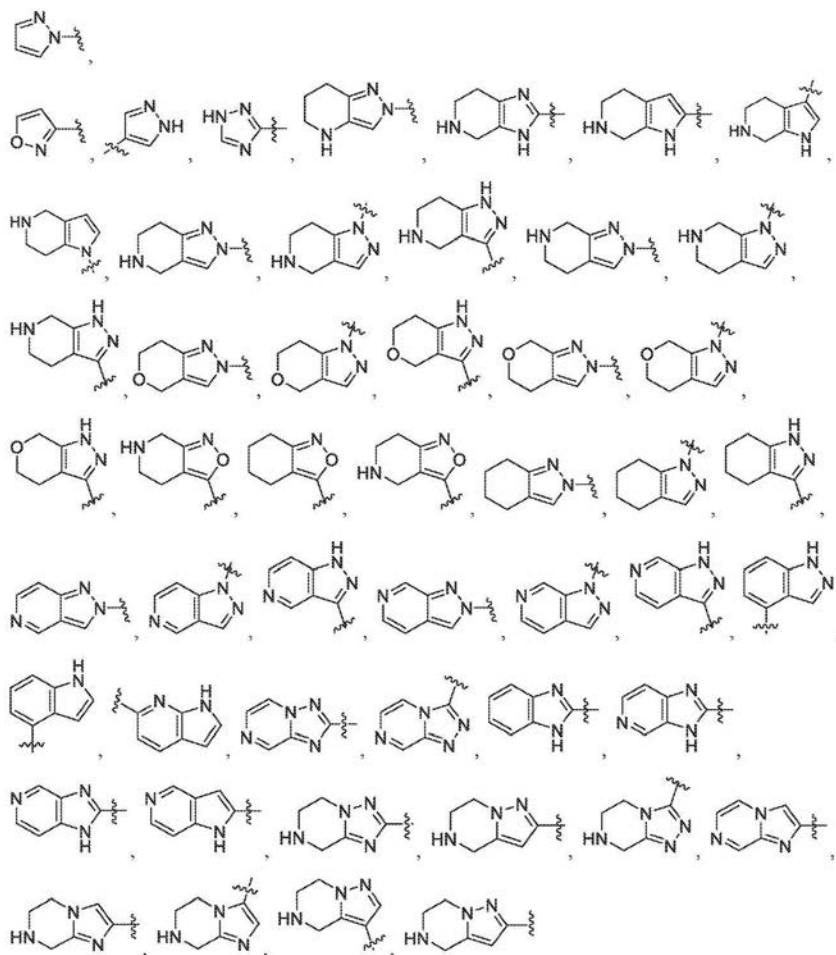
T^{2b} は、それぞれ 1 つ又は複数の $-Q^{3b} - T^{3b}$ で任意選択的に置換されている、
【化 2 4 2】



及びそれらの互変異性体から選択され、ここで、 $X^{8\ b}$ は、N H、O 又は S であり、 $X^{9\ b}$ 、 $X^{1\ 0\ b}$ 、 $X^{1\ 1\ b}$ 及び $X^{1\ 2\ b}$ のそれぞれは、独立に、C H 又は N であり、且つ $X^{9\ b}$ 、 $X^{1\ 0\ b}$ 、 $X^{1\ 1\ b}$ 及び $X^{1\ 2\ b}$ の少なくとも 1 つは、N であり、及び環 A は、 C_5 - C_8 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。

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 2 4 3】



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^{3b} 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^{3b} は、独立に、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 OR^{fb} 、 $C(O)R^{fb}$ 、 $C(O)OR^{fb}$ 、 $NR^{fb}R^{gb}$ 、 $C(O)NR^{fb}R^{gb}$ 及び $NR^{fb}C(O)R^{gb}$ 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 ~ 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、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_1 - C_6$ アルコキシで任意選択的に置換されている、項目 1 ~ 179 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 181)

R^{8b} 及び R^{9b} 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^{8b} 及び R^{9b} 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^{8b} 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^{9b} は、 $-Q^{4b}-T^{4b}$ であり、ここで、 Q^{4b} 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であり、及び T^{4b} は、H、ハロ、 OR^{hb} 、 $NR^{hb}R^{ib}$ 、 $NR^{hb}C(O)R^{ib}$ 、 $C(O)NR^{hb}R^{ib}$ 、 $C(O)R^{hb}$ 、 $C(O)O$

R^{hb} 又は R^{s2b} であり、ここで、 R^{s2b} は、 $C_3 - C_8$ 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^{s2b} は、1 つ又は複数の $-Q^{5b} - T^{5b}$ 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^{5b} は、独立に、結合又は $C_1 - C_3$ アルキレンリンカーである、項目 1 ~ 184 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 186)

各 T^{5b} は、独立に、H、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^{jb} 、 $C(O)R^{jb}$ 、 $C(O)OR^{jb}$ 、 $NR^{jb}R^{kb}$ 、 $C(O)NR^{jb}R^{kb}$ 及び $NR^{jb}C(O)R^{kb}$ 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。

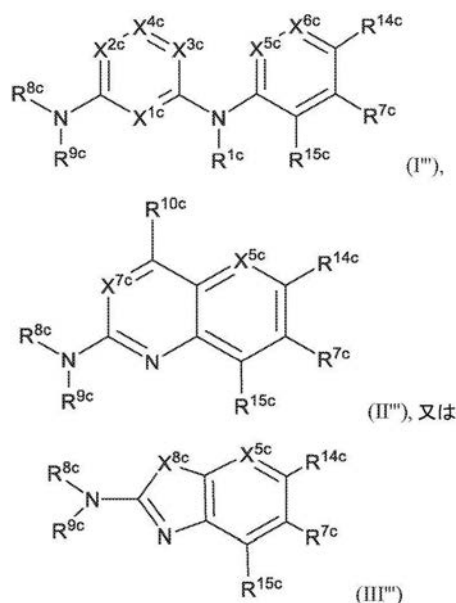
(項目 187)

R^{9b} は、 $C_1 - C_3$ 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 E H M T 2 阻害剤は、式 (I'')、(II'') 又は (III'') :

【化 244】



(式中、

X^{1c} は、N 又は CR^{2c} であり；

X^{2c} は、N 又は CR^{3c} であり；

X^{3c} は、N 又は CR^{4c} であり；

X^{4c} は、N 又は CR^{5c} であり；

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

X^{8c} は、 NR^{13c} 又は $CR^{11c}R^{12c}$ であり；

R^{1c} は、H 又は $C_1 - C_4$ 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^{ac} 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^{51c} であり、ここで、 R^{51c} 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^{51c} 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^{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} 、 $NR^{m1c}R^{m2c}$ 、 $NR^{m1c}C(O)R^{m2c}$ 、 $C(O)NR^{m1c}R^{m2c}$ 、 $C(O)R^{m1c}$ 、 $C(O)OR^{m1c}$ 、 $NR^{m1c}C(O)OR^{m2c}$ 、 $OC(O)NR^{m1c}R^{m2c}$ 、 $S(O)_2R^{m1c}$ 、 $S(O)_2NR^{m1c}R^{m2c}$ 又は R^{53c} であり、ここで、 R^{m1c} 及び R^{m2c} 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^{53c} 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^{53c} は、1つ又は複数の $-Q^{7c} - T^{7c}$ で任意選択的に置換されており、ここで、各 Q^{7c} 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^{7c} 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^{n1c} 、 $C(O)R^{n1c}$ 、 $C(O)OR^{n1c}$ 、 $OC(O)R^{n1c}$ 、 $S(O)_2R^{n1c}$ 、 $NR^{n1c}R^{n2c}$ 、 $OC(O)NR^{n1c}R^{n2c}$ 、 $NR^{n1c}C(O)OR^{n2c}$ 、 $C(O)NR^{n1c}R^{n2c}$ 並びに $NR^{n1c}C(O)R^{n2c}$ からなる群から選択され、 R^{n1c} 及び R^{n2c} 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^{hc} 、 $NR^{hc}R^{ic}$ 、 $NR^{hc}C(O)R^{ic}$ 、 $C(O)NR^{hc}R^{ic}$ 、 $C(O)R^{hc}$ 、 $C(O)OR^{hc}$ 、 $NR^{hc}C(O)OR^{ic}$ 、 $OC(O)NR^{hc}R^{ic}$ 、 $S(O)_2R^{hc}$ 、 $S(O)_2NR^{hc}R^{ic}$ 又は R^{s2c} であり、ここで、 R^{hc} 及び R^{ic} 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^{s2c} 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^{s2c} 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^{jc} 、 $C(O)R^{jc}$ 、 $C(O)OR^{jc}$ 、 $OC(O)R^{jc}$ 、 $S(O)_2R^{jc}$ 、 $NR^{jc}R^{kc}$ 、 $OC(O)NR^{jc}R^{kc}$ 、 $NR^{jc}C(O)OR^{kc}$ 、 $C(O)NR^{jc}R^{kc}$ 並びに $NR^{jc}C(O)R^{kc}$ からなる群から選択され、 R^{jc} 及び R^{kc} 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、 $C(O)NR^{jc}R^{kc}$ 又は $NR^{jc}C(O)R^{kc}$ 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 $-OR$

6^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1～67のいずれか一項に記載の方法。

(項目189)

前記EHMT2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、項目1～188のいずれか一項に記載の方法。

(項目190)

前記EHMT2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EHMT2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EHMT2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EHMT2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EHMT2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EHMT2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EHMT2阻害剤は、表6A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EHMT2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EHMT2阻害剤は、EHMT2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EHMT2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EHMT2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EHMT2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EHMT2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、EHMT2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EHMT2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 2 0 3)

癌の予防又は処置に使用するための、項目 1 ~ 2 0 2 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 2 0 4)

癌の予防又は処置のための薬剤の製造における、項目 1 ~ 2 0 3 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 2 0 5)

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 ~ 2 0 4 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 2 0 6)

癌の予防又は処置のための薬剤の製造における、項目 1 ~ 2 0 5 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。