

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-520713
(P2024-520713A)

(43)公表日 令和6年5月24日(2024.5.24)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06		4 C 0 8 4
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 5
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		4 C 0 8 6
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/04		
A 6 1 K	31/7068(2006.01)	A 6 1 K	31/7068		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全111頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-574679(P2023-574679)	(71)出願人	521441847
(86)(22)出願日	令和4年6月1日(2022.6.1)		ストーム・セラピューティクス・リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年2月2日(2024.2.2)		Storm Therapeutics Limited
(86)国際出願番号	PCT/GB2022/051400		英国シービー22・3エイティ、ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、バブラハム・リサーチ・キャンパス、モネタ・ビルディング
(87)国際公開番号	WO2022/254216	(74)代理人	100099623
(87)国際公開日	令和4年12月8日(2022.12.8)		弁理士 奥山 尚一
(31)優先権主張番号	2107907.4	(74)代理人	100125380
(32)優先日	令和3年6月2日(2021.6.2)		弁理士 中村 綾子
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)	(74)代理人	100142996
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		弁理士 森本 聡二
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 M E T T L 3 阻害剤とさらなる抗がん剤を含む併用療法

(57)【要約】

本発明は、例えば、がんなどの増殖性障害を処置するための新規な併用療法に関する。併用療法は、（ i ）がん免疫薬もしくは療法；（ i i ） B C L 2 阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩；（ i i i ）アントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩；（ i v ）シタラビンもしくはその薬学的に許容される塩；（ v ）低メチル化剤もしくはその薬学的に許容される塩；または（ v i ） F L T 3 阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩と組み合わせた M E T T L 3 阻害剤の投与を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩、および：

(i) がん免疫薬もしくは療法；

(i i) B C L 2 阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩；

(i i i) アントラサイクリントポイソメラーゼ 2 阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩；

(i v) シタラビンもしくはその薬学的に許容される塩；

(v) 低メチル化剤もしくはその薬学的に許容される塩；または

(v i) F L T 3 阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩

10

を含む組合せ。

【請求項 2】

前記がん免疫薬または療法が、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、P D 1、P D - L 1 阻害剤、L A G 3、C T L A - 4、T I G I T、T I M 3 もしくは V I S T A 阻害剤）、S T I N G アゴニスト、T L R アゴニスト、抗 C D 1 3 7 抗体、C D 2 8 抗体、O X 4 0 刺激剤、C D 4 0 抗体、I C O S アゴニスト、G I T R アゴニスト、A 2 A R アнтаゴニスト、二重特異性 T 細胞エンゲージャー（B i T E）、腫瘍溶解性ウイルス、がんワクチン、および／または C A R - T 細胞療法からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組合せ。

20

【請求項 3】

前記がん免疫薬または療法が、免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩による処置である、請求項 1 または請求項 2 に記載の組合せ。

【請求項 4】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、P D 1、P D - L 1 阻害剤、L A G 3 阻害剤および C T L A - 4 阻害剤から選択される、請求項 2 または請求項 3 に記載の組合せ。

【請求項 5】

前記免疫チェックポイント阻害剤が P D 1 または P D - L 1 阻害剤から選択される、請求項 2 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の組合せ。

【請求項 6】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、B M S - 9 8 6 0 1 6 / レマトリマブ、T S R - 0 3 3、R E G N 3 7 6 7、M G D 0 1 3（P D - 1 および L A G - 3 に結合する二重特異性 D A R T）、G S K 2 8 3 1 7 8 1、L A G 5 2 5、M D X - 0 1 0 / イピリムマブ、A G E N 1 8 8 4 および C P - 6 7 5、2 0 6 / トレメリムマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブおよびデュルバルマブ、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 2 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の組合せ。

30

【請求項 7】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブおよびデュルバルマブ、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 6 に記載の組合せ。

【請求項 8】

40

前記 B C L 2 阻害剤がベネトクラクスまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の組合せ。

【請求項 9】

前記アントラサイクリントポイソメラーゼ 2 阻害剤が、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシンもしくはイダルビシン、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択され；

前記低メチル化剤が、5 - アザシチジンもしくはデシタビン、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択され；

前記 F L T 3 阻害剤が、ソラフェニブ、レスタウルチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブ、クレノラニブもしくはギルテリチニブ、またはそれらの薬学的に許容される塩から

50

選択される、
請求項 1 に記載の組合せ。

【請求項 1 0】

前記 M E T T L 3 阻害剤が、本明細書に定義される式 I、II、VI もしくは VII の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の組合せ。

【請求項 1 1】

前記 M E T T L 3 阻害剤が、STM3480、STM3675 もしくは STM3006、またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の組合せ。

10

【請求項 1 2】

請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の組合せを含む医薬品。

【請求項 1 3】

請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の組合せと、1 または複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

(i) 請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のがん免疫薬もしくは療法；

(ii) 請求項 1 もしくは請求項 8 に記載の BCL2 阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩；

(iii) 請求項 1 もしくは請求項 9 に記載のアントラサイクリンポイソメラーゼ 2 阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩；

20

(iv) 請求項 9 に記載のシタラビンもしくはその薬学的に許容される塩；

(v) 請求項 1 もしくは請求項 9 に記載の低メチル化剤もしくはその薬学的に許容される塩；または

(vi) 請求項 1 もしくは請求項 9 に記載の FLT3 阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩

と組み合わせて投与される、がんの処置に使用するための、METTL3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される、請求項 14 に記載のがんの処置に使用するための、METTL3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 1 6】

免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される、固形腫瘍の処置に使用するための、METTL3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

STM3480、STM3675 もしくは STM3006、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択され、請求項 4 ～ 7 のいずれか 1 項に定義される免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される、請求項 15 に記載のがんの処置に使用するための、または請求項 16 に記載の固形腫瘍の処置に使用するための、METTL3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 1 8】

請求項 1 または請求項 8 に記載の BCL2 阻害剤またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される、請求項 14 に記載のがんの処置に使用するための、METTL3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

STM3480、STM3675 もしくは STM3006、またはその薬学的に許容される塩から選択され、ベネトクラクスまたはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される、請求項 18 に記載のがんの処置に使用するための、METTL3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

50

ベネトクラクスまたはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）または骨髄異形成症候群（MDS）の処置に使用するための、STM3480またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

ベネトクラクスまたはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される、急性骨髄性白血病（AML）の処置に使用するための、STM3480またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

（i）請求項 1 もしくは請求項 9 に記載のアントラサイクリンポイソメラーゼ 2 阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩；

（ii）請求項 9 に記載のシタラビンもしくはその薬学的に許容される塩；

（iii）請求項 1 もしくは請求項 9 に記載の低メチル化剤もしくはその薬学的に許容される塩；または

（iv）請求項 1 もしくは請求項 9 に記載のFLT3 阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩

と組み合わせて投与される、請求項 1 4 に記載のがんの処置に使用するための、METTL3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

STM3480 である、請求項 2 2 に記載のがんの処置に使用するための、METTL3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

免疫増感剤として使用するための、METTL3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、がんを処置するための新規な併用療法に関する。

【背景技術】

【0002】

がんは、制御されていない無秩序な細胞増殖によって引き起こされる。まさに細胞が悪性化し、制御されていない無秩序な方法で増殖する原因は、ここ数十年にわたって集中的な研究の焦点となっている。この研究が、悪性腫瘍に関連することが知られているいくつかの分子標的および主要な代謝経路の特定につながっている。

【0003】

がんの処置における多数の進歩にもかかわらず、改善された治療成績を提供する新たな治療が依然として必要である。

【0004】

関心を集めている 1 つの特定の標的は METTL3 である。N⁶-メチルアデノシン（m⁶A）は、主に METTL3-METTL14 メチルトランスフェラーゼ複合体によって触媒される豊富な内部 RNA 修飾である。m⁶A メチルトランスフェラーゼ METTL3 は、急性骨髄性白血病（AML）の開始および維持に関連している。Yankova et al. (Nature: volume 593, pages 597-601 (2021)) は、METTL3 の極めて強力で選択的なファースト・イン・クラスの触媒阻害剤である STM2457 の特定および特性評価を記載している。STM2457 による処置は、AML 増殖の減少、ならびに分化およびアポトーシスの増加をもたらした。これらの細胞効果は、既知の白血病性 mRNA 上の m⁶A レベルの選択的低下、および翻訳異常と一致するそれらの発現の低下を伴う。インビボでの METTL3 の薬理的阻害は、AML の様々なマウスモデルにおいて生着障害および生存期間延長をもたらした。AML の重要な幹細胞亜集団を特異的に標的化した。したがって、METTL3 は、AML に対する

10

20

30

40

50

潜在的な治療戦略であり、RNA修飾酵素の標的化は、より一般的に抗がん治療のための有望な道筋を表す。

【0005】

国際公開第2020/050898号は、がんの処置に適したさらなる小分子METTL3阻害剤を記載している。

【0006】

METTL3阻害剤は、AMLおよび他のがんの処置のための有望性を明確に示す。しかしながら、治療成績をさらに改善するために使用することができる新たな治療戦略を特定することが常に必要である。

【0007】

本発明は、前記を念頭に置いて考案された。

【発明の概要】

【0008】

<1. METTL3阻害剤とがん免疫薬 (immunooncology agent) (例えば、免疫チェックポイント阻害剤) の組合せ>

本明細書の実施例項に示されるデータは、免疫チェックポイント阻害剤 (抗PD1および抗PD-L1) と組み合わせてMETTL3阻害剤化合物STM3480を投与すると、(ビヒクル対照およびMETTL3阻害剤または免疫チェックポイント阻害剤のいずれか単独による処置と比較した場合に) 観察される抗腫瘍免疫応答が有意に増加したことを示している。腫瘍殺傷共培養細胞アッセイ (実施例1参照)、ならびにA20 B細胞リンパ腫モデル、EMT6乳がんモデルおよびCT26結腸直腸がんモデルを使用したインビボ試験 (実施例2参照) についてのデータが提示される。まとめると、これらのデータは、免疫チェックポイント阻害剤と併せてMETTL3阻害剤を投与すると、抗腫瘍免疫応答が有意に増強されることを示唆している。したがって、METTL3阻害は、がん細胞を免疫チェックポイント阻害剤療法に感作させることにおいて役割を果たし得る。

【0009】

よって、本発明は、一態様では、免疫増感剤として使用するための、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0010】

本発明はまた、免疫増感剤として使用するための医薬の製造における、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0011】

本発明はまた、がん免疫薬または療法 (例えば、免疫チェックポイント阻害剤 (例えば、PD1、PD-L1阻害剤、LAG3、CTLA-4、TIGIT、TIM3もしくはVISTA阻害剤)、STINGアゴニスト、TLRアゴニスト、抗CD137抗体、CD28抗体、OX40刺激剤、CD40抗体、ICOSアゴニスト、GITRアゴニスト、A2ARアンタゴニスト、二重特異性T細胞エンゲージャー (BiTE)、腫瘍溶解性ウイルス、がんワクチン、および/またはCAR-T細胞療法) と組み合わせて投与される、がんの処置に使用するための、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0012】

本発明はまた、がんの処置に使用するための医薬の製造における、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用であって、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、がん免疫薬または療法 (例えば、免疫チェックポイント阻害剤 (例えば、PD1、PD-L1阻害剤、LAG3、CTLA-4、TIGIT、TIM3もしくはVISTA阻害剤)、STINGアゴニスト、TLRアゴニスト、抗CD137抗体、CD28抗体、OX40刺激剤、CD40抗体、ICOSアゴニスト、GITRアゴニスト、A2ARアンタゴニスト、二重特異性T細胞エンゲージャー (BiTE)、腫瘍溶解性ウイルス、がんワクチン、および/またはCAR-T細胞療法) と組み合わせて投与される、使用に関する。

10

20

30

40

50

【0013】

本発明はまた、がんを処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、がん免疫薬または療法（例えば、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、PD1、PD-L1阻害剤、LAG3、CTLA-4、TIGIT、TIM3もしくはVISTA阻害剤）、STINGアゴニスト、TLRアゴニスト、抗CD137抗体、CD28抗体、OX40刺激剤、CD40抗体、ICOSアゴニスト、GITRアゴニスト、A2ARアンタゴニスト、二重特異性T細胞エンゲージャー（BiTE）、腫瘍溶解性ウイルス、がんワクチン、および／またはCAR-T細胞療法）と組み合わせて患者に投与するステップを含む方法に関する。

【0014】

適切には、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、がん免疫薬または療法（例えば、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、PD1、PD-L1阻害剤、LAG3、CTLA-4、TIGIT、TIM3もしくはVISTA阻害剤）、STINGアゴニスト、TLRアゴニスト、抗CD137抗体、CD28抗体、OX40刺激剤、CD40抗体、ICOSアゴニスト、GITRアゴニスト、A2ARアンタゴニスト、二重特異性T細胞エンゲージャー（BiTE）、腫瘍溶解性ウイルス、がんワクチン、および／またはCAR-T細胞療法）と同時に、順次にまたは別々に投与される。

【0015】

一態様では、本発明は、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩と免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩を含む組合せに関する。

【0016】

別の態様では、本発明は、本明細書に定義される組合せを含む医薬品に関する。

【0017】

別の態様では、本発明は、本明細書に定義される組合せと、1または複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【0018】

別の態様では、本発明は、治療に使用するための、本明細書に定義される組合せ、または本明細書に定義される医薬品、または本明細書に定義される医薬組成物に関する。

【0019】

別の態様では、本発明は、がんの処置に使用するための、本明細書に定義される組合せ、または本明細書に定義される医薬品、または本明細書に定義される医薬組成物に関する。

【0020】

別の態様では、本発明は、がんを処置するための医薬の製造における、本明細書に定義される組合せの使用に関する。

【0021】

別の態様では、本発明は、それを必要とする対象のがんを処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される組合せを前記対象に投与するステップを含む方法に関する。

【0022】

別の態様では、本発明は、腫瘍に対する免疫応答を増強する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される組合せを、このような処置を必要とする患者に投与するステップを含む方法に関する。

【0023】

別の態様では、本発明は、免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、がんの処置に使用するための、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0024】

10

20

30

40

50

別の態様では、本発明は、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、がんの処置に使用するための、免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0025】

別の態様では、本発明は、がんを処置するための医薬の製造における、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬は、免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、使用に関する。

【0026】

別の態様では、本発明は、がんを処置するための医薬の製造における、免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬は、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、使用に関する。

【0027】

別の態様では、本発明は、がんを処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩と免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩と免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、互いに順次に、別々にまたは同時に投与される、方法に関する。

【0028】

別の態様では、本発明は、がんを処置するまたは本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩の効果を増強する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、このような処置を必要とする患者に、免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩と別々に、順次にまたは同時に投与するステップを含む方法に関する。

【0029】

別の態様では、本発明は、腫瘍に対する免疫応答を増強する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩と免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、このような処置を必要とする患者に投与するステップを含み、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩と免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、互いに順次に、別々にまたは同時に投与される、方法に関する。

【0030】

適切には、がんは固形腫瘍である。

【0031】

< 2. M E T T L 3 阻害剤と B C L 2 阻害剤（例えば、ベネトクラクス）の組合せ >

実施例項に示されるデータは、M E T T L 3 阻害剤化合物 S T M 3 4 8 0、S T M 3 0 0 6 および S T M 3 6 7 5 が、B C L 2 阻害剤（ベネトクラクス）と組み合わせて投与されると、観察される抗がん効果の相乗的増加をもたらしたことを示している。K a s u m i 1 および M O L M 1 3 A M L 細胞株についてのデータが提示される（実施例 3 参照）。まとめると、これらのデータは、M E T T L 3 阻害により、B C L 2 阻害剤（例えば、ベネトクラクス）療法の抗腫瘍効果が相乗的に強化されることを示唆している。したがって、M E T T L 3 阻害剤と B C L 2 阻害剤（例えば、ベネトクラクス）の組合せは、B C L 2 阻害剤療法が有益である疾患または病状に有望な治療（例えば、急性骨髄性白血病（A M L）、慢性リンパ性白血病（C L L）、小リンパ球性リンパ腫（S L L）および骨髄異形成症候群（M D S）などのがんの処置）を提供する。

【0032】

よって、本発明はまた、B C L 2 阻害剤（例えば、ベネトクラクス）と組み合わせて投与される、B C L 2 阻害剤療法が有益である疾患または病状の処置（例えば、がんの処置

10

20

30

40

50

）に使用するための、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 3 3 】

本発明はまた、B C L 2 阻害剤療法が有益である疾患または病状の処置（例えば、がんの処置）に使用するための医薬の製造における、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用であって、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩は B C L 2 阻害剤（例えば、ベネトクラクス）と組み合わせて投与される、使用に関する。

【 0 0 3 4 】

本発明はまた、B C L 2 阻害剤療法が有益である疾患または病状を処置する（例えば、がんの処置）方法であって、治療有効量の本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩を B C L 2 阻害剤（例えば、ベネトクラクス）と組み合わせて患者に投与するステップを含む方法に関する。

10

【 0 0 3 5 】

適切には、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、B C L 2 阻害剤（例えば、ベネトクラクス）療法と同時に、順次にまたは別々に投与される。

【 0 0 3 6 】

一態様では、本発明は、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩と B C L 2 阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩を含む組合せに関する。

20

【 0 0 3 7 】

別の態様では、本発明は、上に定義される組合せを含む医薬品に関する。

【 0 0 3 8 】

別の態様では、本発明は、上に定義される組合せと、1または複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【 0 0 3 9 】

別の態様では、本発明は、治療に使用するための、上に定義される組合せ、または上に定義される医薬品、または上に定義される医薬組成物に関する。

【 0 0 4 0 】

別の態様では、本発明は、B C L 2 阻害剤療法が有益である疾患または病状の処置（例えば、がんの処置）に使用するための、本明細書に定義される組合せ、または上に定義される医薬品、または上に定義される医薬組成物に関する。

30

【 0 0 4 1 】

別の態様では、本発明は、B C L 2 阻害剤療法が有益である疾患または病状を処置する（例えば、がんの処置）ための医薬の製造における、上に定義される組合せの使用に関する。

【 0 0 4 2 】

別の態様では、本発明は、それを必要とする対象の B C L 2 阻害剤療法が有益である疾患または病状を処置する（例えば、がんの処置）方法であって、治療有効量の上に定義される組合せを前記対象に投与するステップを含む方法に関する。

40

【 0 0 4 3 】

別の態様では、本発明は、B C L 2 阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、がんの処置に使用するための、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 4 4 】

別の態様では、本発明は、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、がんの処置に使用するための、B C L 2 阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩

50

に関する。

【0045】

別の態様では、本発明は、がんを処置するための医薬の製造における、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬はBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、使用に関する。

【0046】

別の態様では、本発明は、がんを処置するための医薬の製造における、BCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬は本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、使用に関する。

10

【0047】

別の態様では、本発明は、がんを処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩とBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩とBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩は、互いに順次に、別々にまたは同時に投与される、方法に関する。

【0048】

別の態様では、本発明は、がんを処置するまたはBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）もしくはその薬学的に許容される塩の効果を増強する方法であって、治療有効量のBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩を、このような処置を必要とする患者に、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩と別々に、順次にまたは同時に投与するステップを含む方法に関する。

20

【0049】

別の態様では、本発明は、がんを処置するまたは本明細書に定義されるMETTL3阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩の効果を増強する方法であって、治療有効量の本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、このような処置を必要とする患者に、BCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩と別々に、順次にまたは同時に投与するステップを含む方法に関する。

30

【0050】

適切には、がんは、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）および骨髄異形成症候群（MDS）から選択される。

【0051】

<3. METTL3阻害剤とアントラサイクリンポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）、シタラビン、低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）またはFLT3阻害剤（例えば、キザルチニブ）の組合せ>

本明細書の実施例項に示されるデータは、METTL3阻害剤化合物STM3480およびSTM3006が、ダウノルビシン、シタラビン、5-アザシチジンおよびキザルチニブなどのAMLを処置するための様々な標準治療薬と組み合わせて投与されると、Kassumi1またはMOLM-14 AML細胞株において強化された治療効果をもたらしたことを示している（実施例4参照）。まとめると、これらのデータは、METTL3阻害剤の投与により、アントラサイクリンポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）、シタラビン、低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）、および／またはFLT3阻害剤（例えば、キザルチニブ）を含むAML標準治療薬の抗腫瘍効果が強化されることを示唆している。

40

【0052】

したがって、METTL3阻害剤とアントラサイクリンポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）、シタラビン、低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）、および／またはFLT3阻害剤（例えば、キザルチニブ）のいずれかの

50

組合せは、がん（例えば、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）および骨髄異形成症候群（MDS））を処置するための有望な治療戦略を提供する。

【0053】

よって、本発明はまた、

（i）アントラサイクリンポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）；

（ii）シタラビン；

（iii）低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）；もしくは

（iv）FLT3阻害剤（例えば、キザルチニブ）

から選択される1種もしくは複数の追加の薬剤またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される、がんの処置に使用するための、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

10

【0054】

本発明はまた、がんの処置に使用するための医薬の製造における、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用であって、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、

（i）アントラサイクリンポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）；

（ii）シタラビン；

（iii）低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）；もしくは

（iv）FLT3阻害剤（例えば、キザルチニブ）

20

から選択される1種もしくは複数の追加の薬剤またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される、使用に関する。

【0055】

本発明はまた、がんを処置する方法であって、治療有効量のMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、

（i）アントラサイクリンポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）；

（ii）シタラビン；

（iii）低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）；もしくは

（iv）FLT3阻害剤（例えば、キザルチニブ）

から選択される1種もしくは複数の追加の薬剤またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて患者に投与するステップを含む方法に関する。

30

【0056】

適切には、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、

（i）アントラサイクリンポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）；

（ii）シタラビン；

（iii）低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）；もしくは

（iv）FLT3阻害剤（例えば、キザルチニブ）

またはその薬学的に許容される塩

と同時に、順次にまたは別々に投与される。

40

【0057】

一態様では、本発明は、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩と

（i）アントラサイクリンポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）；

（ii）シタラビン；

（iii）低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）；もしくは

（iv）FLT3阻害剤（例えば、キザルチニブ）

から選択される1種もしくは複数の追加の薬剤またはその薬学的に許容される塩を含む組合せに関する。

【0058】

50

別の態様では、本発明は、上に定義される組合せを含む医薬品に関する。

【0059】

別の態様では、本発明は、上に定義される組合せと、1または複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【0060】

別の態様では、本発明は、治療に使用するための、上に定義される組合せ、または上に定義される医薬品、または上に定義される医薬組成物に関する。

【0061】

別の態様では、本発明は、がんの処置に使用するための、上に定義される組合せ、または上に定義される医薬品、または上に定義される医薬組成物に関する。

10

【0062】

別の態様では、本発明は、がんを処置するための医薬の製造における上に定義される組合せの使用に関する。

【0063】

別の態様では、本発明は、それを必要とする対象のがんを処置する方法であって、治療有効量の上に定義される組合せを前記対象に投与するステップを含む方法に関する。

【0064】

別の態様では、本発明は、

(i) アントラサイクリンポイソメラーゼ2阻害剤(例えば、ダウノルビシン)；

(ii) シタラビン；

(iii) 低メチル化剤(例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン)；もしくは

(iv) FLT3阻害剤(例えば、キザルチニブ)

20

から選択される1種もしくは複数の追加の薬剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、がんの処置に使用するための、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0065】

別の態様では、本発明は、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、がんの処置に使用するための、

(i) アントラサイクリンポイソメラーゼ2阻害剤(例えば、ダウノルビシン)；

(ii) シタラビン；

(iii) 低メチル化剤(例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン)；もしくは

(iv) FLT3阻害剤(例えば、キザルチニブ)

30

から選択される薬剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0066】

別の態様では、本発明は、がんを処置するための医薬の製造における、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬は、

(i) アントラサイクリンポイソメラーゼ2阻害剤(例えば、ダウノルビシン)；

(ii) シタラビン；

(iii) 低メチル化剤(例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン)；もしくは

(iv) FLT3阻害剤(例えば、キザルチニブ)

40

から選択される1種もしくは複数の追加の薬剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、使用に関する。

【0067】

別の態様では、本発明は、がんを処置するための医薬の製造における、

(i) アントラサイクリンポイソメラーゼ2阻害剤(例えば、ダウノルビシン)；

(ii) シタラビン；

(iii) 低メチル化剤(例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン)；もしくは

(iv) FLT3阻害剤(例えば、キザルチニブ)

から選択される薬剤またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬は本明細書に

50

定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、使用に関する。

【0068】

別の態様では、本発明は、がんを処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩と

(i) アントラサイクリントポイソメラーゼ 2 阻害剤 (例えば、ダウノルビシン) ;

(i i) シタラビン ;

(i i i) 低メチル化剤 (例えば、5 - アザシチジンもしくはデシタビン) ; もしくは

(i v) F L T 3 阻害剤 (例えば、キザルチニブ)

から選択される薬剤またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、

本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩と薬剤またはその薬学的に許容される塩は、互いに順次に、別々にまたは同時に投与される、方法に関する。

【0069】

別の態様では、本発明は、がんを処置する、または

(i) アントラサイクリントポイソメラーゼ 2 阻害剤 (例えば、ダウノルビシン) ;

(i i) シタラビン ;

(i i i) 低メチル化剤 (例えば、5 - アザシチジンもしくはデシタビン) ; もしくは

(i v) F L T 3 阻害剤 (例えば、キザルチニブ)

から選択される薬剤もしくはその薬学的に許容される塩の効果を増強する方法であって、治療有効量の薬剤またはその薬学的に許容される塩を、このような処置を必要とする患者に、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩と別々に、順次にまたは同時に投与するステップを含む方法に関する。

【0070】

別の態様では、本発明は、がんを処置する、または本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩の効果を増強する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、このような処置を必要とする患者に、

(i) アントラサイクリントポイソメラーゼ 2 阻害剤 (例えば、ダウノルビシン) ;

(i i) シタラビン ;

(i i i) 低メチル化剤 (例えば、5 - アザシチジンもしくはデシタビン) ; もしくは

(i v) F L T 3 阻害剤 (例えば、キザルチニブ)

から選択される薬剤またはその薬学的に許容される塩と別々に、順次にまたは同時に投与するステップを含む方法に関する。

【0071】

適切には、がんは、急性骨髄性白血病 (A M L) 、慢性リンパ性白血病 (C L L) 、小リンパ球性リンパ腫 (S L L) および骨髄異形成症候群 (M D S) 、特に A M L から選択される。

【0072】

本明細書に記載される本発明のいずれか 1 つの特定の態様の好ましい、適切な、および任意選択の特徴は、あらゆる他の態様の好ましい、適切な、および任意選択の特徴でもある。

【0073】

本発明の実施形態を、付随する図面を参照して、単なる例として説明する。

【図面の簡単な説明】

【0074】

【図 1】 S T M 3 4 8 0 とペンプロリズマブの組合せが、いずれの薬剤単独と比較しても S K O V 3 腫瘍生存 (N L R 強度) の最も強力な減少および強化された効果をもたらすことを示す図である。

10

20

30

40

50

【図2】STM3480とアベルマブの組合せが、いずれの薬剤単独と比較してもSKOV3腫瘍生存（NLR強度）の最も強力な減少および強化された効果をもたらすことを示す図である。

【図3】示される処置後に示されたA20リンパ腫の平均腫瘍体積+示される平均の標準誤差（SEM）を示す図である。ビヒクル処置（黒色実線、白丸）は、急速な進行性腫瘍増殖を示す。STM3480処置（灰色点線、白四角）は、ビヒクル対照と比較して腫瘍増殖の減少を示す。抗PD1処置（灰色破線、白丸）は、腫瘍増殖の穏やかな減少を示す。STM3480と抗PD1の組合せ（黒色破線、黒三角）は、6/10匹の動物で完全腫瘍退縮を示す。略語：TV－腫瘍体積；BID－1日2回投与；BIW－1週間に2回投与。

【図4】示される処置後の個々の腫瘍について示されるA20リンパ腫の腫瘍増殖を示す図である。ビヒクル処置（黒色実線、左上パネル）は、9/10匹の動物で進行性腫瘍増殖を示す。STM3480処置（灰色破線、右上パネル）は、8/10匹の動物で進行性腫瘍増殖を示す。抗PD1処置（黒色点線、左下パネル）は、8/10匹の動物で進行性腫瘍増殖を示す。STM3480と抗PD1の組合せ（黒色二点短鎖線（black dotted and dashed line）、右下パネル）は、2/10匹の動物で進行性腫瘍増殖、8/10匹で腫瘍退縮および6/10匹の動物で完全腫瘍退縮を示す。略語：TV－腫瘍体積；BID－1日2回投与；BIW－1週間に2回投与。

【図5】体重に対する処置の有害効果がいずれの群でも観察されなかったことを示す図である。25日目からのビヒクル処置群の体重の減少は、疾患の進行および大きな腫瘍量の結果であって、処置自体によるものではなかったことに留意されたい。

【図6】STM3480が、Kasumi1 AML細胞株においてベネトクラクスとの相乗的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3480が、以下の表に示されるようにベネトクラクスの減少するIC50をもたらすことを示す図である。

【図7】STM3480が、MOLM13 AML細胞株においてベネトクラクスとの相乗的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3480が、以下の表に示されるようにベネトクラクスの減少するIC50をもたらすことを示す図である。

【図8】STM3006が、Kasumi1 AML細胞株においてベネトクラクスとの相乗的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3006が、以下の表に示されるようにベネトクラクスの減少するIC50をもたらすことを示す図である。

【図9】STM3006が、MOLM13 AML細胞株においてベネトクラクスとの相乗的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3006が、以下の表に示されるようにベネトクラクスの減少するIC50をもたらすことを示す図である。

【図10】STM3675が、Kasumi1 AML細胞株においてベネトクラクスとの相乗的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3675が、以下の表に示されるようにベネトクラクスの減少するIC50をもたらすことを示す図である。

【図11】STM3675が、MOLM13 AML細胞株においてベネトクラクスとの相乗的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3675が、以下の表に示されるようにベネトクラクスの減少するIC50をもたらすことを示す図である。

【図12】STM3480が、Kasumi1 AML細胞株においてダウノルビシンとの相加的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3480が減少する生存率をもたらすことを示す図である。ダウノルビシンのIC50の変化は観察されず、相加的相互作用を示す。

【図13】STM3006が、Kasumi1 AML細胞株においてダウノルビシンとの相加的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3006が減少する生存率をもたらすことを示す図である。ダウノルビシンのIC50の変化は観察されず、相加的相互作用を示す。

【図14】STM3480が、Kasumi1 AML細胞株においてシタラビンとの相加的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3480が減少する生存率をもたらすことを示す図である。シタラビンのIC50の変化は観察されず、相加的相互作用を示す。

10

20

30

40

50

【図15】STM3006が、Kasumi1 AML細胞株においてシタラビンとの相加的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3006が減少する生存率をもたらすことを示す図である。シタラビンのIC50の変化は観察されず、相加的相互作用を示す。

【図16】STM3480は、Kasumi1 AML細胞株において5'-アザシチジンとの相加的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3480が減少する生存率をもたらすことを示す図である。5'-アザシチジンのIC50の変化は観察されず、相加的相互作用を示す。

【図17】STM3006は、Kasumi1 AML細胞株において5'-アザシチジンとの相加的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3006が減少する生存率をもたらすことを示す図である。5'-アザシチジンのIC50の変化は観察されず、相加的相互作用を示す。

10

【図18】STM3480が、FLT3変異MOLM-14 AML細胞株においてキザルチニブとの相加的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3480が減少する生存率をもたらすことを示す図である。キザルチニブのIC50の変化は観察されず、相加的相互作用を示す。

【図19】STM3006が、FLT3変異MOLM-14 AML細胞株においてキザルチニブとの相加的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3006が減少する生存率をもたらすことを示す図である。キザルチニブのIC50の変化は観察されず、相加的相互作用を示す。

【発明を実施するための形態】

20

【0075】

【定義】

特に明記しない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される以下の用語は、以下に示される以下の意味を有する。

【0076】

「処置（治療）する」または「処置（治療）」への言及は、病状の予防ならびに病状の確立された症状の軽減を含むことが認識されるべきである。したがって、状態、障害または病状の「処置（治療）する」または「処置（治療）」とは、（1）状態、障害または病状に罹患し得る、または罹りやすくあり得るが、状態、障害または病状の臨床症状または亜臨床症状を経験してもおらず示してもいないヒトにおいて発症する状態、障害または病状の臨床症状の出現を予防するまたは遅延させること、（2）状態、障害または病状を阻害すること、すなわち、疾患の発症またはその再発（維持処置の場合）またはその少なくとも1つの臨床症状もしくは亜臨床症状を停止する、軽減するまたは遅延させること、または（3）疾患を軽減または減弱すること、すなわち、状態、障害もしくは病状、またはその臨床症状もしくは亜臨床症状のうちの少なくとも1つの退縮を引き起こすことを含む。

30

【0077】

「治療有効量」とは、疾患を処置するために哺乳動物に投与された場合に、疾患のためのこのような処置を達成するのに十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに処置される哺乳動物の年齢、体重などに応じて変化する。

40

【0078】

「阻害剤」は、ポリペプチド、核酸、炭水化物、脂質、低分子量化合物、オリゴヌクレオチド、オリゴペプチド、siRNA、アンチセンス、組換えタンパク質、抗体、ペプチボディ（peptibody）、またはこれらのコンジュゲートもしくは融合タンパク質であり得る。siRNAの概要については、Milhavet O, Gary DS, Mattson MP. (Pharmacol Rev. 2003 Dec; 55(4): 629-48)を参照されたい。アンチセンスの概要については、Opalinska JB, Gewirtz AM. Sci STKE. 2003 Oct 28; 2003(206): p 47を参照されたい。低分子量化合物は、2000ダルトン未満、1000

50

ダルトン未満、700ダルトン未満または500ダルトン未満の分子量を有する化合物を指す。

【0079】

本明細書に定義される阻害剤の「薬学的に許容される塩」への言及は、医薬用途に適したあらゆる塩形態を指す。薬学的に許容される塩の例としては、十分に塩基性である本発明の阻害剤の酸付加塩、例えば、無機または有機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、クエン酸、メタンスルホン酸またはマレイン酸による酸付加塩が挙げられる。さらに、十分に酸性である本発明の阻害剤の適切な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウムもしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムもしくはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または薬学的に許容されるカチオンを与える有機塩基による塩、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンもしくはトリスー（2-ヒドロキシエチル）アミンによる塩である。

10

【0080】

本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩、および免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩への本明細書での言及は、適切な場合、阻害剤のあらゆる異性体、互変異性体、多形、非晶質および溶媒和物（例えば、水和物）形態を含む。阻害剤はまた、ヒトまたは動物体内で分解されて活性阻害剤を放出するプロドラッグの形態で投与され得る。プロドラッグの例としては、阻害剤化合物中のカルボキシ基またはヒドロキシ基で形成され得る阻害剤のインビボ切断可能なエステル誘導体、および阻害剤化合物中のカルボキシ基またはアミノ基で形成され得るインビボ切断可能なアミド誘導体が挙げられる。様々な形態のプロドラッグが、例えば、

20

a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309–396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 “Design and Application of Pro-drugs”, by H. Bundgaard p. 113–191 (1991);

30

d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1–38 (1992);

e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988);

f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984);

g) T. Higuchi and V. Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”, A. C. S. Symposium Series, Volume 14; および

40

h) E. Roche (editor), “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987

の文献に記載されている。

【0081】

特に明記しない限り、別の薬剤またはその薬学的に許容される塩と「組み合わせて」投与される、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩、またはその逆への本明細書における言及には、互いに順次に、別々にまたは同時に投与される阻害剤が含まれる。

【0082】

50

本明細書で使用される場合、「同時投与」は、両方の薬剤（例えば、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩と免疫チェックポイント阻害剤）が同時に、適切には単一療法として投与される療法を指す。

【0083】

本明細書で使用される場合、「逐次投与」は、一方の薬剤が他方の薬剤の後に投与されるが、各薬剤の投与間の期間は、両方の薬剤が治療的に同時に作用することができるようなものであることを意味する。よって、「順次に」投与は、第1の投与される薬剤の循環半減期が、両方が治療上有効量で同時に存在するようなものであれば、一方の薬剤を他方の薬剤後数秒、数分、または数時間以内に投与することを許容し得る。薬剤の投与間の時間遅延は、薬剤の正確な性質、その間の相互作用、およびそれらのそれぞれの半減期に応じて変化し得る。

10

【0084】

本明細書で使用される場合、「別個投与」は、一方の薬剤が他方の薬剤の後に投与されるが、投与間の期間が、第2の薬剤が投与される際に、第1の投与される薬剤が治療有効量でもはや存在しないようなものであることを意味する。したがって、2つの薬剤は、治療効果を別々に発揮する。それにもかかわらず、2つの薬剤が別々に治療的に作用する場合に観察される全体的な治療効果は、単独で使用されるいずれかの薬剤よりも大きくなり得る。

【0085】

本明細書で使用される場合、「対象」および／または「患者」は、適切には、哺乳動物（例えば、ヒトおよび家畜（ウシ、ヒツジ、ヤギ）またはコンパニオン動物（ネコ、イヌ、ウマ、ウサギ）などの非ヒト哺乳動物）を指す。適切には、対象および／または患者はヒトである。

20

【0086】

本明細書で使用される場合、「医薬品」は、医薬を含む製品を指す。例えば、医薬品の例としては、医療デバイス、医薬組成物、ならびに適切には1つまたは複数のデバイス、容器および／または医薬を含むキットオブパーツが挙げられる。

【0087】

【本発明の併用療法】

< M E T T L 3 阻害剤 >

30

本発明は、M E T T L 3 阻害剤が、

(i) がん免疫薬（例えば、免疫チェックポイント阻害剤）；

(i i) B C L 2 阻害剤（例えば、ベネトクラクス）；

(i i i) アントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）

；

(i v) シタラビン；

(v) 低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）；および／または

(v i) F L T 3 阻害剤（例えば、キザルチニブ）

と組み合わせて使用するための実行可能な薬剤であるという認識の中に存在する。

40

【0088】

あらゆる適切な M E T T L 3 阻害剤が、本明細書に定義される併用療法で使用され得る。

【0089】

適切な M E T T L 3 阻害剤の例としては、

(i) 以下に示される一般式 I を有する、国際公開第 2020/050898 号に定義される化合物；

(i i) 以下のリスト 1 に示される式 I の具体的な化合物；

(i i i) 以下に定義される式 (I I) 、 (V I) もしくは (V I I) の化合物；

(i v) 以下のリスト 2 に示される式 I I の具体的な化合物；または

50

(v) 以下にさらに定義される具体的な化合物 STM3006、STM3480 および STM3675 が挙げられる。

【0090】

(i) 国際公開第2020/050898号に定義される化合物

国際公開第2020/050898号の内容全体が参照により本明細書の一部をなすものとする。

【0091】

その中に定義される化合物は、以下の式 (I) :



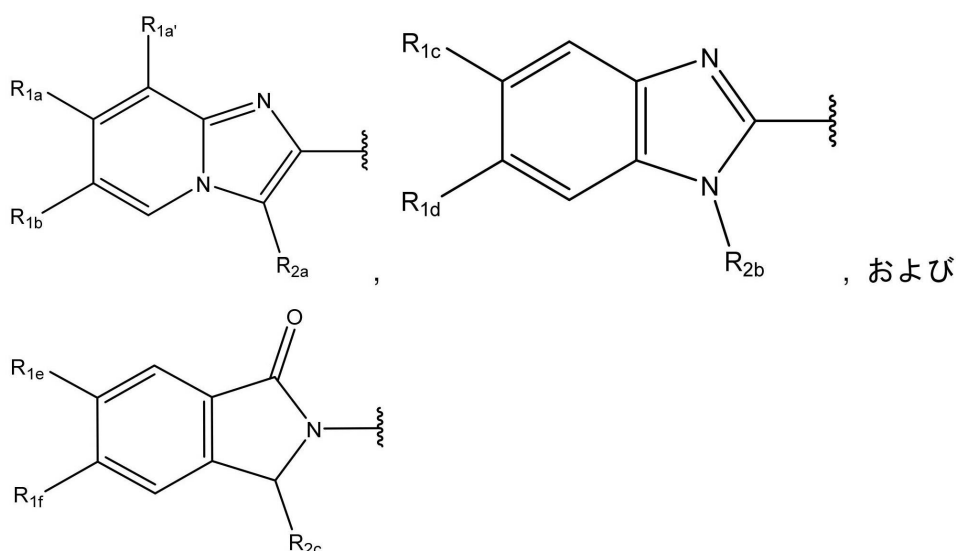
(I)

10

(式中、

X は、

【化1】



20

30

から選択され；

R1a、R1b、R1c、R1d、R1e および R1f は、水素、シアノ、ハロまたは式：



(式中、

L_{1a} は、非存在である、または C₁~3 アルキレンおよび C₃~5 シクロアルキレンから選択され、C₁~3 アルキレンおよび C₃~5 シクロアルキレンは、場合により、アリール、アリール- (1~2 C) アルキル、ヘテロアリール、アリール- (1~2 C) アルキル、C₁~3 アルキル、シアノ、C₁~3 アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、C₁~3 ハロアルコキシ、-O-C₃~4 シクロアルキル、NH₂ またはオキソから選択される1つまたは複数の置換基によって置換されており；いずれの-O-C₃~6 シクロアルキル、アリール、アリール- (1~2 C) アルキル、ヘテロアリール、アリール- (1~2 C) アルキルまたは C₁~3 アルキルも、場合により、シアノ、ヒドロキシ、C₁~3 アルコキシ、ハロ、C₁~3 ハロアルコキシ、-O-C₃~4 シクロアルキルまたは NH₂ から選択される1つまたは複数の置換基によってさらに置換されており；-O-C₃~6 シクロアルキルは、場合により、ハロ、シアノまたはヒドロキシでさらに置換されている；または C₁~3 アルキレンは、場合により、その各々が場合により C₁~2 アルキル、C₁~2 ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、C₁~2 アルコキシ、ハロもしくは C₁~2 ハロアルコキシから選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている、3~5 シクロアルキルもしくは複素環式環、もしくはスピロ環式環系にスピロ縮合しており；

40

50

L_{1b} は、非存在である、または O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_r)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(R_r)$ 、 $N(R_r)C(O)$ 、 $N(R_r)C(O)N(R_s)$ 、 $S(O)_2N(R_r)$ もしくは $N(R_r)SO_2$ から選択され、 R_r および R_s は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルからそれぞれ独立して選択され、 $C_1 \sim 3$ アルキルは、場合により、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシ、 NH_2 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは $3 \sim 6$ 員ヘテロシクリルによってさらに置換されており、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは $3 \sim 6$ 員ヘテロシクリルも同様に、場合により、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 2$ アルコキシまたは $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシによってさらに置換されており；

Q_1 は、水素、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル（スピロ環式炭素環式および架橋 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルを含む）、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、 $C_2 \sim 3$ アルキニル、アリール、ヘテロシクリル（単環式もしくは二環式複素環式環系、スピロ環式複素環式環系、または架橋複素環式環系を含む）またはヘテロアリールであり； Q_1 は、場合により、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、 NR_tR_u 、 OR_t 、 $C(O)R_t$ 、 $C(O)OR_t$ 、 $OC(O)R_t$ 、 $C(O)N(R_t)R_u$ 、 $N(R_t)C(O)R_u$ 、 $-S(O)_{0 \sim 2}R_tR_u$ 、 $S(O)_yR_t$ （式中、 y は 0 、 1 または 2 である）、 $SO_2N(R_t)R_u$ 、 $N(R_t)SO_2R_u$ または $(CH_2)_zNR_tR_u$ （式中、 z は 1 、 2 または 3 である）から選択される 1 つまたは複数の置換基によって置換されており、 $C_1 \sim 4$ アルキルも同様に、場合により、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシ、 $-O-C_3$ シクロアルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基によって置換されており、 $-O-C_3$ シクロアルキルは、場合により、ハロ、シアノまたはヒドロキシで置換されており； R_t および R_u は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルからそれぞれ独立して選択される；または

Q_1 は、場合により、式：



（式中、

L_{1c} は、非存在である、または場合により $C_1 \sim 2$ アルキルもしくはオキソによって置換された $C_1 \sim 3$ アルキレンであり；

L_{1d} は、非存在である、または $C(O)$ 、 O 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(R_v)$ 、 $N(R_v)C(O)$ 、 $N(R_v)C(O)N(R_w)$ 、 $S(O)_2N(R_v)$ もしくは $N(R_v)SO_2$ から選択され、 R_v および R_w は、水素または $C_1 \sim 2$ アルキルからそれぞれ独立して選択され；

Z_1 は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル（スピロ環式炭素環式および架橋 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルを含む）、ヘテロシクリル（単環式もしくは二環式複素環式環系、スピロ環式複素環式環系、または架橋複素環式環系を含む）、アリールまたはヘテロアリールであり； Z_1 は、場合により、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、シアノ、ヒドロキシル、 $NR_{t1}R_{u1}$ 、 OR_{t1} 、 $C(O)R_{t1}$ 、 $C(O)OR_{t1}$ 、 $OC(O)R_{t1}$ 、 $C(O)N(R_{t1})R_{u1}$ 、 $N(R_{t1})C(O)R_{u1}$ 、 $-S(O)_{0 \sim 2}R_{t1}R_{u1}$ 、 $S(O)_yR_{t1}$ （式中、 y は 0 、 1 または 2 である）、 $SO_2N(R_{t1})R_{u1}$ 、 $N(R_{t1})SO_2R_{u1}$ または $(CH_2)_zNR_{t1}R_{u1}$ （式中、 z は 1 、 2 または 3 である）から選択される 1 つまたは複数の置換基によって置換されており、 R_{t1} および R_{u1} は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルからそれぞれ独立して選択され； Z_1 が $C_3 \sim 8$ シクロアルキルまたはヘテロシクリルである場合、 Z_1 は、場合により、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたはヘテロシクリル環にスピロ縮合している）の 1 つまたは複数の基によって置換されている）の基から独立して選択され；

R_{1a} は水素、ハロおよびメチルから選択され；

R_{2a} 、 R_{2b} および R_{2c} は、水素、ハロまたは式：

10

20

30

40

50



(式中、

L_{2a} は、非存在である、または場合により $C_1 \sim 2$ アルキルもしくはオキソによって置換された $C_1 \sim 3$ アルキレンであり；

L_{2b} は、非存在である、または O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_n)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(R_n)$ 、 $N(R_n)C(O)$ 、 $N(R_n)C(O)N(R_o)$ 、 $S(O)_2N(R_n)$ もしくは $N(R_n)SO_2$ から選択され、 R_n および R_o は、水素または $C_1 \sim 2$ アルキルからそれぞれ独立して選択され；

Q_2 は、水素、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、その各々は、場合により、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 NR_pR_q 、 OR_p 、 $C(O)R_p$ 、 $C(O)OR_p$ 、 $OC(O)R_p$ 、 $C(O)N(R_p)R_q$ 、 $N(R_r)C(O)R_p$ 、 $S(O)_yR_p$ (式中、 y は 0、1 または 2 である)、 $SO_2N(R_p)R_q$ 、 $N(R_r)SO_2R_p$ または $(CH_2)_zNR_pR_q$ (式中、 z は 1、2 または 3 である) から選択される 1 つまたは複数の置換基によって置換されており、 R_p および R_q は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルからそれぞれ独立して選択される) の基から選択され；

Y は、

10

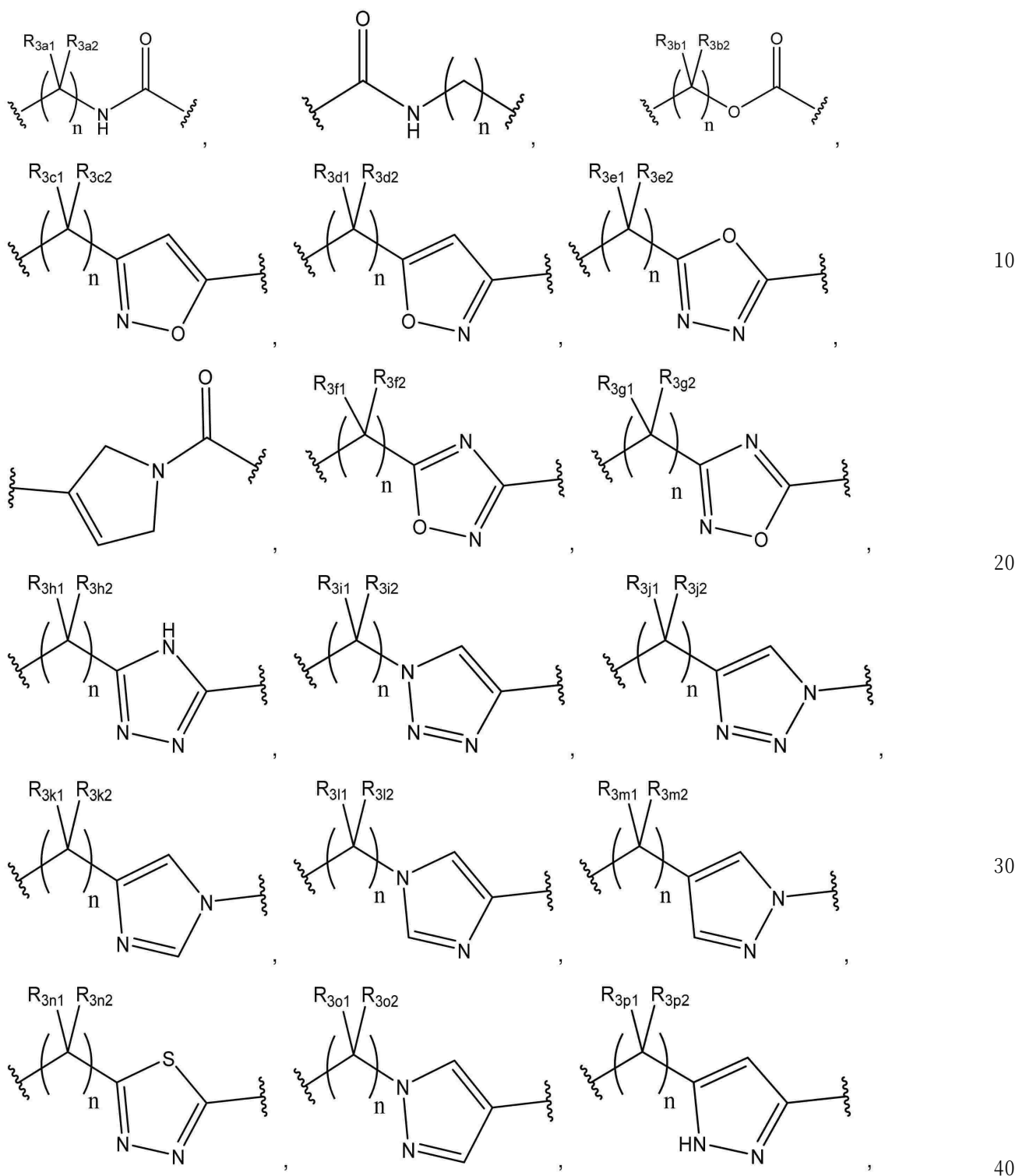
20

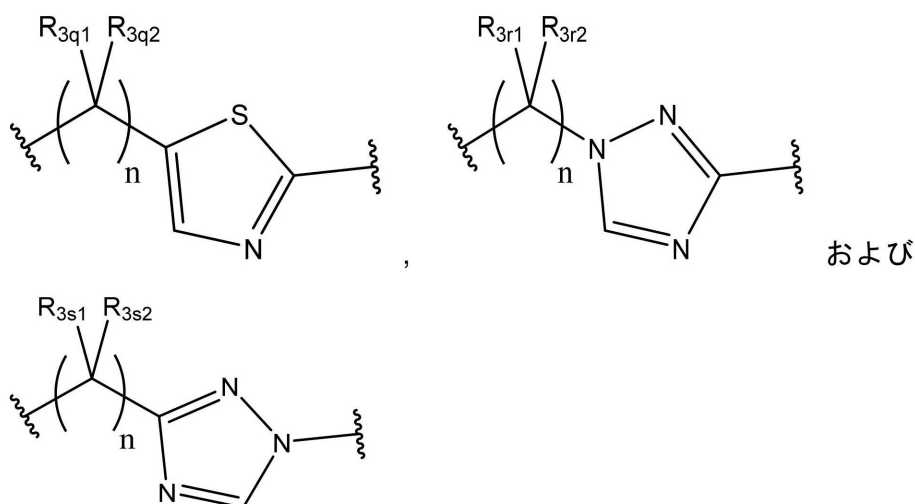
30

40

50

【化 2】





10

から選択され；

R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3c1}、R_{3d1}、R_{3e1}、R_{3f1}、R_{3g1}、R_{3h1}、R_{3i1}、R_{3j1}、R_{3k1}、R_{3l1}、R_{3m1}、R_{3n1}、R_{3o1}、R_{3p1}、R_{3q1}、R_{3r1}およびR_{3s1}は、水素（重水素を含む）、C₁～6アルキル、C₃～4シクロアルキル、ヒドロキシおよびハロから独立して選択され；C₁～6アルキルまたはC₃～4シクロアルキルは、場合により、ハロ、アミノ、シアノおよびヒドロキシから選択される1つまたは複数の置換基で置換されており；

20

R_{3a2}、R_{3b2}、R_{3c2}、R_{3d2}、R_{3e2}、R_{3f2}、R_{3g2}、R_{3h2}、R_{3i2}、R_{3j2}、R_{3k2}、R_{3l2}、R_{3m2}、R_{3n2}、R_{3o2}、R_{3p2}、R_{3q2}、R_{3r2}およびR_{3s2}は水素またはハロであり；

但し、n＝1である場合またはn＝2である場合、R_{3a1}、R_{3b1}、R_{3i1}、R_{3l1}、R_{3o1}、R_{3r1}、R_{3a2}、R_{3b2}、R_{3i2}、R_{3l2}、R_{3o2}およびR_{3s1}はハロであることができず、これらが結合している炭素原子は酸素または窒素原子に連結している；

または、R_{3a1}とR_{3a2}、R_{3b1}とR_{3b2}、R_{3c1}とR_{3c2}、R_{3d1}とR_{3d2}、R_{3e1}とR_{3e2}、R_{3f1}とR_{3f2}、R_{3g1}とR_{3g2}、R_{3h1}とR_{3h2}、R_{3i1}とR_{3i2}、R_{3j1}とR_{3j2}、R_{3k1}とR_{3k2}、R_{3l1}とR_{3l2}、R_{3m1}とR_{3m2}、R_{3n1}とR_{3n2}、R_{3o1}とR_{3o2}、R_{3p1}とR_{3p2}、R_{3q1}とR_{3q2}、もしくはR_{3r1}とR_{3r2}もしくはR_{3s1}とR_{3s2}は、これらが結合している炭素原子と一緒に、場合によりハロ、メチル、アミノ、シアノおよびヒドロキシから選択される1つまたは複数の置換基で置換されているスピロ縮合C₃～4シクロアルキルを形成するように連結していてもよく；

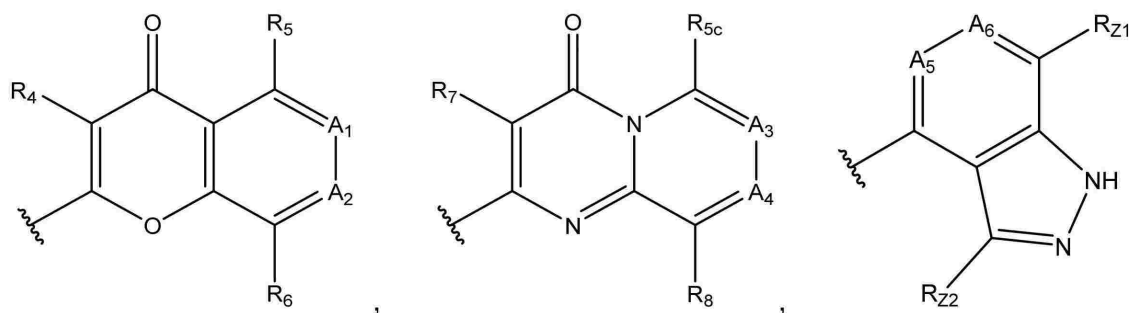
30

Zは、

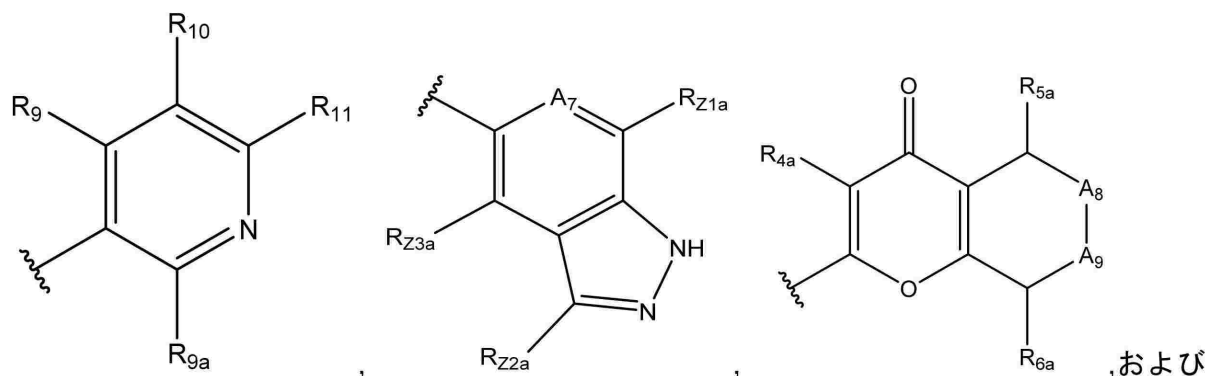
40

50

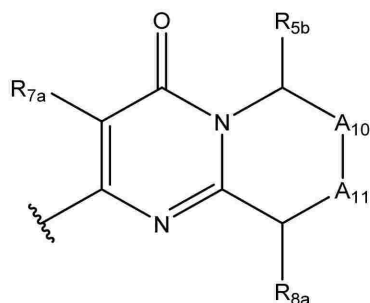
【化 3】



10



20



から選択され；

30

R₄、R₇、R_{4a}およびR_{7a}は、水素、ハロ、シアノおよびメチルから独立して選択され；

R₅、R_{5a}、R_{5b}およびR_{5c}は、水素、ハロ、シアノおよびメチルから独立して選択され；

R₆、R₈、R_{6a}およびR_{8a}は、水素、ハロ、シアノおよびメチルから独立して選択され；

R₉、R_{9a}、R₁₀およびR₁₁は、水素、NH₂、ハロ、シアノおよびC₁～6アルキルから独立して選択される；または

R₉とR₁₀は一緒になって連結して縮合5員もしくは6員の飽和もしくは不飽和環系を形成してもよく、またはR₁₀とR₁₁は一緒になって連結して縮合5員もしくは6員の飽和もしくは不飽和環系を形成してもよく；縮合5員または6員の飽和または不飽和環系のいずれかは、場合により、C₁～2アルキル、シアノ、C₁～2ハロアルキル、ヒドロキシ、C₁～2アルコキシ、ハロ、C₁～2ハロアルコキシ、NR_{1ia}R_{1ja}または-S(O)₀～2R_{1ia}R_{1ja}から選択される1つまたは複数の置換基によって置換されていてもよく、R_{1ia}およびR_{1ja}はHまたはC₁～2アルキルであり；

40

R_{Z1}およびR_{Z1a}は、水素、C₁～4アルキル、シアノ、ハロ、C₁～4ハロアルキル、C₁～4ハロアルコキシ、C₁～4アルコキシ、C₃～6シクロアルキルおよび-O-C₃～6シクロアルキルから選択され、C₃～6シクロアルキルおよび-O-C₃～6シクロアルキルは、場合により、ハロ、メチルまたはメトキシのうちの1つまたは複数によって置換されており；

50

R_{Z2} および R_{Z2a} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ハロ、 NH_2 および $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され；

R_{Z3a} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ハロ、 NH_2 および $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され；

A_1 は CR_{12} および N から選択され；

A_2 は CR_{13} および N から選択され；

A_3 は CR_{14} および N から選択され；

A_4 は CR_{15} および N から選択され；

A_5 は CR_{16} および N から選択され；

A_6 は CR_{17} および N から選択され；

A_7 は CR_{18} および N から選択され；

A_8 は $CR_{19}R_{20}$ および NR_{21} から選択され；

A_9 は $CR_{22}R_{23}$ および NR_{24} から選択され；

A_{10} は $CR_{25}R_{26}$ および NR_{27} から選択され；

A_{11} は $CR_{28}R_{29}$ および NR_{30} から選択され；

R_{12} および R_{14} は、水素、ハロ、シアノおよび $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され；

R_{13} は、水素、ハロ、シアノ、メトキシおよびメチルから選択され；

R_{15} は、水素、ハロ、シアノ、メトキシおよびメチルから選択され；

R_{16} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、3～4員ヘテロシクリルおよび $C_3 \sim 4$ シクロアルコキシから選択され；

R_{17} は、水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-O-$ ヘテロシクリル（炭素結合）、 $-(OCH_2CH_2)_m-NR_pR_r$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-OCH_3$ （式中、 m は1～6の整数である）、 NR_qR_r 、 $-C(O)-NR_qR_r$ 、 $-C(O)OR_q$ から選択され；

R_q および R_r はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3～6員炭素結合ヘテロシクリルであり、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3～6員炭素結合ヘテロシクリルは、場合により、 $C_1 \sim 2$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシ、 $NR_{1ea}R_{1fa}$ または $-S(O)_{0 \sim 2}R_{1ea}R_{1fa}$ から選択される1つまたは複数の置換基によって置換されていてもよく、 R_{1ea} および R_{1fa} は H または $C_1 \sim 2$ アルキルである；

または、 R_q と R_r は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により $C_1 \sim 2$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシから選択される1つまたは複数の置換基によって置換されていてもよい3～6員複素環式環を形成するように一緒に連結しており；

いずれの $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは $-O-$ ヘテロシクリル（炭素結合）も、場合により、 $C_1 \sim 2$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシ、 $NR_{1ea}R_{1fa}$ または $-S(O)_{0 \sim 2}R_{1ea}R_{1fa}$ から選択される1つまたは複数の置換基によってさらに置換されており、 R_{1ea} および R_{1fa} は H または $C_1 \sim 2$ アルキルであり；

R_{18} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、5員または6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、3～4員ヘテロシクリルおよび $C_3 \sim 4$ シクロアルコキシから選択され；

R₁₉、R₂₀、R₂₅ および R₂₆ は、水素、ハロ、シアノおよび C₁～4 アルキル から選択され；

R₂₂ および R₂₃ は、水素、ハロ、シアノおよびメチルから選択され；

R₂₈ および R₂₉ は、水素、メトキシおよびメチルから選択され；

R₂₁、R₂₄、R₂₇ および R₃₀ は水素であり；

n は 0、1 または 2 である）

を有し、

但し、化合物は、

2-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール；

2-((6-クロロ-1-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-5-(ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール；

N-({6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドではない。

【0092】

(ii) 式 I の具体的な化合物-リスト 1

国際公開第 2020/050898 号に開示される式 I の特定の化合物には、以下のリスト 1 中の以下のいずれかまたはその薬学的に許容される塩が含まれる：

リスト 1

N-({6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド；

N-({7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド；

N-({6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド；

N-({6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド；

N-({7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド；

N-({6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド；

N-({7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド；

N-({6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド；

N-({7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド；

6-ブromo-N-({6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド；

6-ブromo-N-({7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド；

N-({6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボキサミド；

N-({イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボキサミド；

6-エチニル-N-({6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド；

N-({6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド；

N-({7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-4-オキソ

10

20

30

40

50

- 4 H-クロメン-2-カルボキサミド ;
 N- ({ 7-メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル } メチル) - 4 - オキソ
 - 4 H-ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
 N- ({ 6-シアノイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル } メチル) - 4 - オキソ
 - 4 H-ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
 8-メトキシ-N- ({ 6-メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル } メチル)
) - 4 - オキソ-4 H-ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
 N- ({ 6-メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル } メチル) - 1 H-イン
 ダゾール-5-カルボキサミド ;
 7-クロロ-N- ({ 6-メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル } メチル)
 - 4 - オキソ-4 H-ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
 N- ({ 6-フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル } メチル) - 4 - オキ
 ソ-4 H-ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
 N- ({ 6-ブロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル } メチル) - 4 - オキソ
 - 4 H-ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
 N- ({ 6-メトキシイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル } メチル) - 4 - オキ
 ソ-4 H-ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
 N- ({ 7-メトキシイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル } メチル) - 4 - オキ
 ソ-4 H-ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
 N- ({ イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル } メチル) - 4 - オキソ-4 H-ピ
 リド [1 , 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
 N- ({ 8-メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル } メチル) - 4 - オキソ
 - 4 H-ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
 N- ({ 6-メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル } メチル) - 1 H-ピラ
 ゴロ [4 , 3 - c] ピリジン-4-カルボキサミド ;
 N- ({ 7-ブロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル } メチル) - 4 - オキソ
 - 4 H-ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
 N- (2-ヒドロキシ-1- { 6-メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル }
 エチル) - 1 H-インダゾール-4-カルボキサミド ;
 4- (3- { イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル } - 2 , 5-ジヒドロ-1 H-
 ピロール-1-カルボニル) - 1 H-インダゾール ;
 N- [(6- { [(ピリジン-3-イル) メチル] アミノ } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリ
 ジン-2-イル) メチル] - 1 H-インダゾール-4-カルボキサミド ;
 N- [(6- { [(1-メチル-1 H-イミダゾール-4-イル) メチル] アミノ } イミ
 ダゾ [1 , 2 a] ピリジン-2-イル) メチル] - 1 H-インダゾール-4-カルボキサ
 ミド ;
 N- { [6- (3-メトキシフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル] メ
 チル } - 1 H-インダゾール-4-カルボキサミド ;
 N- { [6- (1 H-ピラゾール-5-イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル
] メチル } - 1 H-インダゾール-4-カルボキサミド ;
 N- [[6- (3-クロロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル] メチ
 ル] - 1 H-インダゾール-4-カルボキサミド ;
 N- ({ 6- [(ピリジン-3-イル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-
 イル } メチル) - 1 H-インダゾール-4-カルボキサミド ;
 N- ({ 6- [(ピペラジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2
 -イル } メチル) - 1 H-インダゾール-4-カルボキサミド ;
 N- { [6- (アミノメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル] メチル } -
 1 H-インダゾール-4-カルボキサミド ;
 N- { [6- (アセトアミドメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-2-イル] メチ
 ル } - 1 H-インダゾール-4-カルボキサミド ;

{6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル 1H-インダゾール-4-カルボキシレート;

{6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル 1H-インダゾール-4-カルボキシレート塩酸塩;

N- { [6- (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル } -1H-インダゾール-4-カルボキサミド;

N- ({6-ヒドロキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -1H-インダゾール-4-カルボキサミド;

N- ({6- [(メチルアミノ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -1H-インダゾール-4-カルボキサミド;

N- ({6- [(メチルアミノ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -1H-インダゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩;

N- [(6- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル] -1H-インダゾール-4-カルボキサミド;

N- [(6- { [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル] -1H-インダゾール-4-カルボキサミド;

N- { [6- (1-ヒドロキシエチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル } -1H-インダゾール-4-カルボキサミド;

N- ({6- [ヒドロキシ (フェニル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -1H-インダゾール-4-カルボキサミド;

N- ({6-ホルミルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;

N- { [6- (アミノメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル } -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;

4-オキソ-N- [(6- { [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;

N- [(6- { [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル] -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;

4-オキソ-N- [(6- { [(2-フェニルエチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;

N- ({6- [(ベンジルアミノ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;

4-オキソ-N- [(6- { [(3-フェニルプロピル) アミノ] メチル } イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;

N- ({6- [ヒドロキシ (フェニル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;

N- { [6- (1-ヒドロキシエチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル } -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;

N- ({6-エテニルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;

N- ({6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;

N- ({7-エテニルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

- N - { [6 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル } - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- 2 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 5 - [(6 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール ;
- N - { [6 - (2 - アミノエチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル } - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - ({ 6 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 4 - オキソ - 4 H , 6 H , 7 H , 8 H , 9 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- 4 - オキソ - N - { [6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル } - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- tert - ブチル N - (2 - { 2 - [({ 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル } ホルムアミド) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) カルバメート ;
- N - ベンジル - 2 - [({ 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル } ホルムアミド) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド ;
- N - [(6 - { [(シクロヘキシルメチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボキサミド ;
- 7 - クロロ - N - [(6 - { [(シクロヘキシルメチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボキサミド ;
- 6 - クロロ - N - [(6 - { [(シクロヘキシルメチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボキサミド ;
- N - [(6 - { [(シクロヘキシルメチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H , 6 H , 7 H , 8 H , 9 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - N - [(6 - { [(シクロヘキシルメチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - ({ 6 - [(ベンジルオキシ) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - ({ 6 - [(ベンジルアミノ) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 1 H - インダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - [(6 - { [(シクロヘキシルメチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボキサミド ;
- N - [(6 - { [(シクロヘキシルメチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 7 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボキサミド ;
- N - [(6 - { [(シクロヘキシルメチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 H - インダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- 8 - クロロ - N - [(6 - { [(シクロヘキシルメチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボキサミド ;
- 6 - ブロモ - N - [(6 - { [(シクロヘキシルメチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 H - インダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - [(6 - { [(シクロヘキシルメチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [(6 - { 1 - [(シクロヘキシルメチル) アミノ] エチル } イミダゾ [1 , 2 - a

-] ピリジン-2-イル) メチル] - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- 6-クロロ-N- [(6- { [(シクロヘキシルメチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル] - 1H-インダゾール-4-カルボキサミド ;
- 4- [5- ({6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) - 1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル] - 1H-インダゾール ;
- 4- [1- ({6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] - 1H-インダゾール ;
- N- [(6- { [(3-クロロフェニル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル] - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- N- [(6- { [(1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル] - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- 4-オキソ-N- { [6- ({ [(ピリジン-3-イル) メチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル} - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- N- { [6- ({ [(4-メトキシフェニル) メチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- N- [(6- { [(シクロヘキシルメチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル] - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- N- { [6- ({ [(4-クロロフェニル) メチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- N- [(6- { [(ベンジル (メチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル] - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- 4-オキソ-N- { [6- ({ [(1R) - 1-フェニルエチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル} - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- 4-オキソ-N- { [6- ({ [(1S) - 1-フェニルエチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル} - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- N- { [6- ({ [(2-フルオロフェニル) メチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- 4-オキソ-N- [(6- { [(2-フェニルプロパン-2-イル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル] - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- N- { [6- ({ [(3-フルオロフェニル) メチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- N- { [6- ({ [(4-フルオロフェニル) メチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- 4-オキソ-N- [(6- { [(4, 4, 4-トリフルオロブチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル] - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド ;

- N - { [6 - ({ [(オキサン - 4 - イル) メチル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル } - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - { [6 - ({ [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル } - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - [(6 - { [(シクロプロピルメチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- 4 - オキソ - N - [(6 - { [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ; 10
- N - ({ 6 - [(シクロヘキシルアミノ) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- 4 - オキソ - N - ({ 6 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル] メチル } アミノ) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - { [6 - ({ [(オキサン - 2 - イル) メチル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル } - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ; 20
- 4 - オキソ - N - [(6 - { [(3 - フェニルオキセタン - 3 - イル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - { [6 - ({ [(オキサン - 3 - イル) メチル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル } - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - { [6 - ({ [(1 - フルオロシクロヘキシル) メチル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル } - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ; 30
- N - { [6 - ({ [(3 - シクロプロピルフェニル) メチル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル } - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - [(6 - { [(3 , 3 - ジメチルブチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- 4 - オキソ - N - { [6 - ({ [2 - (トリフルオロメトキシ) エチル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル } - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- 4 - オキソ - N - { [6 - ({ [(オキサラン - 2 - イル) メチル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル } - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ; 40
- N - [(6 - { [(2 - メタンスルホニルエチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- 4 - オキソ - N - ({ 6 - [(3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - [(6 - { [(1 - シクロヘキシルシクロプロピル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ; 50

リミジン-2-カルボキサミド；

4-オキソ-N- { [6- ({ [(1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル} -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

tert-ブチル3- { [({2- [({4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル] ホルムアミド) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] メチル) アミノ] メチル} ピペリジン-1-カルボキシレート；

N- { [6- ({ [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル} -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

tert-ブチル2- { [({2- [({4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル] ホルムアミド) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] メチル) アミノ] メチル} ピペリジン-1-カルボキシレート；

N- [(6- { [(2-シクロプロピルエチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-2-イル) メチル] -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

4-オキソ-N- ({6- [(ピペリジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-2-イル} メチル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

4-オキソ-N- ({6- [({ [1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール-3-イル] メチル} アミノ) メチル] イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-2-イル} メチル) -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

N- { [6- ({ [(1-メチルシクロヘキシル) メチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-2-イル] メチル} -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド；

4-オキソ-N- { [6- ({ [2- (ピリジン-3-イル) エチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-2-イル] メチル} -4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド；

N- { [6- ({ [(1, 4-ジオキサ-2-イル) メチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-2-イル] メチル} -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド；

N- ({6- [(シクロプロピルアミノ) メチル] イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-2-イル} メチル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド；

N- [(6- { [(3, 3-ジフルオロシクロブチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-2-イル) メチル] -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド；

N- { [6- ({ [(オキセタン-3-イル) メチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-2-イル] メチル} -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド；

4-オキソ-N- { [6- ({ [(1R, 2R) -2- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-2-イル] メチル} -4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド；

N- [(6- { [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-2-イル) メチル] -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド；

N- [(6- { [(シクロヘキシルメチル) (メチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-2-イル) メチル] -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド；

N- [(6- { [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) アミノ] メチル} イミダゾ [1

10

20

30

40

50

， 2 - a] ピリジン-2-イル) メチル] - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

N - ({ 6 - [({ ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル} アミノ) メチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン-2-イル} メチル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

4-オキソ-N - ({ 6 - [({ [(2S) -オキソラン-2-イル] メチル} アミノ) メチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン-2-イル} メチル) - 4H-ピリド [1, 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

4-オキソ-N - ({ 6 - [({ [(2R) -オキソラン-2-イル] メチル} アミノ) メチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン-2-イル} メチル) - 4H-ピリド [1, 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

N - [(6 - { [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2 - a]] ピリジン-2-イル) メチル] - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

4-オキソ-N - { [6 - ({ [(オキソラン-3-イル) メチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン-2-イル] メチル} - 4H-ピリド [1, 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

N - { [6 - ({ [(1-メチルシクロプロピル) メチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン-2-イル] メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

4-オキソ-N - [(6 - { [(オキソラン-3-イル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2 - a]] ピリジン-2-イル) メチル] - 4H-ピリド [1, 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

メチル 3-メチル-2 - [({ 2 - [({ 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2 - a]] ピリミジン-2-イル} ホルムアミド) メチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン-6-イル } メチル) アミノ] ブタノエート；

N - [(6 - { [(オキサン-3-イル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2 - a]] ピリジン-2-イル) メチル] - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

4-オキソ-N - { [6 - ({ [(2S) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2 - a]] ピリジン-2-イル] メチル} - 4H-ピリド [1, 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

N - ({ 6 - [(シクロブチルアミノ) メチル] イミダゾ [1, 2 - a]] ピリジン-2-イル} メチル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

N - ({ 6 - [(tert-ブチルアミノ) メチル] イミダゾ [1, 2 - a]] ピリジン-2-イル} メチル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

N - [(6 - { [(2-フルオロエチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2 - a]] ピリジン-2-イル) メチル] - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

N - ({ 6 - [(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2 - a]] ピリジン-2-イル} メチル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

4-オキソ-N - ({ 6 - [(4-フェニルピペラジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2 - a]] ピリジン-2-イル} メチル) - 4H-ピリド [1, 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

4-オキソ-N - ({ 6 - [(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) メチル] イミダゾ [1, 2 - a]] ピリジン-2-イル} メチル) - 4H-ピリド [1, 2 - a] ピリミジン-2-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

- N - ({ 6 - [(ジエチルアミノ) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- 4 - オキソ - N - ({ 6 - [(ピロリジン - 1 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- 4 - オキソ - N - [(6 - { [3 - (ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - [(6 - { [(ジシクロプロピルメチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ; 10
- N - [(6 - { [(シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - ({ 6 - [(4 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- 4 - オキソ - N - [(6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ; 20
- N - ({ 6 - [(3 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- 4 - オキソ - N - [(6 - { [({ スピロ [2 . 2] ペンタン - 1 - イル } メチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - ({ 6 - [(3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ; 30
- 4 - オキソ - N - [(6 - { [3 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - { [6 - ({ [(5 , 5 - ジメチルオキシラン - 2 - イル) メチル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル } - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - ({ 6 - [(4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - [(6 - { [(3 - メトキシプロピル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ; 40
- N - [(6 - { [(1 - メチルシクロヘキシル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - { [6 - ({ [(4 , 4 - ジメチルオキシラン - 2 - イル) メチル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル } - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド ;
- N - [(6 - { [(1 - メチルシクロペンチル) アミノ] メチル } イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン 50

－２－カルボキサミド；

４－オキソ－Ｎ－（ { ６－ [（プロピルアミノ）メチル] イミダゾ [１， ２－ a] ピリジン－ ２－イル } メチル）－ ４ H－ピリド [１， ２－ a] ピリミジン－ ２－カルボキサミド；

Ｎ－ { [６－（ { [（３， ３－ジメチルオキシラン－ ２－イル）メチル] アミノ } メチル） イミダゾ [１， ２－ a] ピリジン－ ２－イル] メチル } － ４－オキソ－ ４ H－ピリド [１， ２－ a] ピリミジン－ ２－カルボキサミド；

Ｎ－ [（ ６－ { [（２－メチルプロピル）アミノ] メチル } イミダゾ [１， ２－ a] ピリジン－ ２－イル）メチル] － ４－オキソ－ ４ H－ピリド [１， ２－ a] ピリミジン－ ２－カルボキサミド；

10

Ｎ－ { [６－（ { [２－（ t e r t－ブトキシ）エチル] アミノ } メチル） イミダゾ [１， ２－ a] ピリジン－ ２－イル] メチル } － ４－オキソ－ ４ H－ピリド [１， ２－ a] ピリミジン－ ２－カルボキサミド；

Ｎ－ [（ ６－ { [（４－クロロフェニル）アミノ] メチル } イミダゾ [１， ２－ a] ピリジン－ ２－イル）メチル] － ４－オキソ－ ４ H－ピリド [１， ２－ a] ピリミジン－ ２－カルボキサミド；

Ｎ－ { [６－（ { [２－（オキサン－ ２－イル）エチル] アミノ } メチル） イミダゾ [１， ２－ a] ピリジン－ ２－イル] メチル } － ４－オキソ－ ４ H－ピリド [１， ２－ a] ピリミジン－ ２－カルボキサミド；

Ｎ－（ { ６－ [（ ４－ベンジルペリジン－ １－イル）メチル] イミダゾ [１， ２－ a] ピリジン－ ２－イル } メチル）－ ４－オキソ－ ４ H－ピリド [１， ２－ a] ピリミジン－ ２－カルボキサミド；

20

４－オキソ－Ｎ－（ { ６－ [（ ４－フェノキシペリジン－ １－イル）メチル] イミダゾ [１， ２－ a] ピリジン－ ２－イル } メチル）－ ４ H－ピリド [１， ２－ a] ピリミジン－ ２－カルボキサミド；

Ｎ－ { [６－（ { [（２， ２－ジフルオロシクロプロピル）メチル] アミノ } メチル） イミダゾ [１， ２－ a] ピリジン－ ２－イル] メチル } － ４－オキソ－ ４ H－ピリド [１， ２－ a] ピリミジン－ ２－カルボキサミド；

Ｎ－ { [６－（ { [（２， ２－ジメチルシクロプロピル）メチル] アミノ } メチル） イミダゾ [１， ２－ a] ピリジン－ ２－イル] メチル } － ４－オキソ－ ４ H－ピリド [１， ２－ a] ピリミジン－ ２－カルボキサミド；

30

Ｎ－ { [６－（ { [（２－メチルオキシラン－ ２－イル）メチル] アミノ } メチル） イミダゾ [１， ２－ a] ピリジン－ ２－イル] メチル } － ４－オキソ－ ４ H－ピリド [１， ２－ a] ピリミジン－ ２－カルボキサミド；

Ｎ－（ { ６－ [（ ４－ t e r t－ブチルペリジン－ １－イル）メチル] イミダゾ [１， ２－ a] ピリジン－ ２－イル } メチル）－ ４－オキソ－ ４ H－ピリド [１， ２－ a] ピリミジン－ ２－カルボキサミド；

Ｎ－ [（ ６－ { [（ ４－ t e r t－ブチルシクロヘキシル）アミノ] メチル } イミダゾ [１， ２－ a] ピリジン－ ２－イル）メチル] － ４－オキソ－ ４ H－ピリド [１， ２－ a] ピリミジン－ ２－カルボキサミド；

40

Ｎ－ [（ ６－ { [（ ２－シクロペンチルエチル）アミノ] メチル } イミダゾ [１， ２－ a] ピリジン－ ２－イル）メチル] － ４－オキソ－ ４ H－ピリド [１， ２－ a] ピリミジン－ ２－カルボキサミド；

Ｎ－ [（ ６－ { [４－（ ２， ２－ジメチルプロパノイル）ピペラジン－ １－イル] メチル } イミダゾ [１， ２－ a] ピリジン－ ２－イル）メチル] － ４－オキソ－ ４ H－ピリド [１， ２－ a] ピリミジン－ ２－カルボキサミド；

Ｎ－（ { ６－ [（ ４－アセチルピペラジン－ １－イル）メチル] イミダゾ [１， ２－ a] ピリジン－ ２－イル } メチル）－ ４－オキソ－ ４ H－ピリド [１， ２－ a] ピリミジン－ ２－カルボキサミド；

Ｎ－ { [６－（ { ７－アザビシクロ [２． ２． １] ヘプタン－ ７－イル } メチル） イミダ

50

ゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N- ({6- [(4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N- ({6- [(2, 2-ジメチルピペリジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;
 4-オキソ-N- [(6- { [(2, 3, 3-トリメチルブタン-2-イル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル} - 4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N- [(6- { [(5-フルオロピリジン-2-イル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N- ({6- [({ [1, 1'-ビ (シクロプロパン)] - 1-イル) アミノ} メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N- { [6- ({ [(1-フルオロシクロペンチル) メチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N- ({6- [(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;
 メチル1- ({2- [({4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル} ホルムアミド) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル} メチル) ピペリジン-3-カルボキシレート;
 N- [(6- { [(2-フルオロ-2-メチルプロピル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N- [(6- { [(1-シクロヘキシルエチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-2-イル) メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N- [(6- { [(2-シクロプロピルエチル) (メチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N- [(6- { [(2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N- { [6- ({ [(1-フルオロシクロブチル) メチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N- ({6- [(4-フルオロ-4-メチルピペリジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N- ({6- [(3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N- { [6- ({ [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] アミノ} メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル} - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

N-[(6-{[(シクロペンチルメチル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

N-{[6-({[(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

N-[(6-{[(シクロブチルメチル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

N-{[6-({[2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)エチル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

10

N-{[6-({[(2-フルオロシクロブチル)メチル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

N-{[6-({[(2S)-3,3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

N-{[6-({[6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル]メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

20

4-オキソ-N-({6-[(1r,3r)-3-フルオロシクロブチル]メチル}アミノ)メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

4-オキソ-N-({6-[(2-フェニルエチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

N-({6-[2-(ベンジルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

30

N-({6-[2-(シクロヘキシルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

4-オキソ-N-({6-[(フェニルホルムアミド)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

N-({6-[(シクロヘキシルホルムアミド)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

4-オキソ-N-({6-({[(ピペリジン-3-イル)メチル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

40

4-オキソ-N-({6-({[(ピペリジン-2-イル)メチル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

N-[(6-{[(アゼチジン-3-イル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;

N-({6-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボキサミド;

50

- N-[(6-{[(2-シクロプロピルエチル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボキサミド;
 4-オキソ-N-({6-[(ピペリジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-4H-クロメン-2-カルボキサミド;
 N-{[6-({[(4-クロロフェニル)メチル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボキサミド;
 N-({6-[(ベンジルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボキサミド;
 N-{[6-({[(1-メチルシクロヘキシル)メチル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボキサミド;
 N-[(6-{[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボキサミド;
 4-オキソ-N-[(7-{[(2-フェニルエチル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N-[(7-{[(シクロヘキシルメチル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N-[(7-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N-[(6-{1-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]シクロプロピル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;
 N-{[6-(2-アミノ-3-フェニルプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;
 (シクロヘキシルメチル)[(2-{[4-(1H-インダゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)メチル]アミン;
 N-(シクロヘキシルメチル)-2-{[4-(1H-インダゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;
 (2,2-ジメチルプロピル)[(2-{[4-(1H-インダゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)メチル]アミン;
 4-[1-({6-[(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-1H-インダゾール;
 [(2-{[4-(6-プロモ-1H-インダゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)メチル][3,3-ジフルオロシクロブチル]メチル]アミン;
 [(2-{[4-(6-プロモ-1H-インダゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)メチル](2,2-ジメチルプロピル)アミン;
 [(2-{[4-(6-プロモ-1H-インダゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)メチル](シクロヘキシルメチル)アミン;

10

20

30

40

50

6-ブromo-4-[1-({6-[(4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] -1H-インダゾール;

(2-{ [4-(6-ブromo-1H-インダゾール-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) メタノール;

(2, 2-ジメチルプロピル) [(2-{ [4-(1H-インダゾール-5-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) メチル] アミン;

((シクロヘキシルメチル) [1-(2-{ [4-(1H-インダゾール-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] メチル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) エチル] アミン;

(2, 2-ジメチルプロピル) ({2-[(4-{1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル} -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル} メチル) アミン;

{2-[(4-{1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル} -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル} メタノール;

N-({6-[(3R, 5S) -5-tert-ブチルモルホリン-3-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド;

N-({6-[(3S, 5R) -5-tert-ブチルモルホリン-3-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド;

N-({6-[(3S, 5R) -5-シクロヘキシルモルホリン-3-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド;

N-({6-[(3S, 5R) -5-シクロヘキシルモルホリン-3-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -1H-インダゾール-4-カルボキサミド;

N-({6-[(3S, 5R) -5-シクロヘキシルモルホリン-3-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボキサミド;

N-({6-[4-(2, 2-ジメチルプロピル) モルホリン-3-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド;

N-({6-[(3S, 5R) -5-メチルモルホリン-3-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド; および

N-{ [6-(9-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾオキサゼピン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル} -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-2-カルボキサミド;

4-[1-[[6-[(シクロブチルメチルアミノ) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル] トリアゾール-4-イル] -1H-インダゾール-6-オール;

4-[1-[[6-[[(1-ヒドロキシシクロブチル) メチルアミノ] メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] メチル] トリアゾール-4-イル] -1H-インダゾール-6-オール;

1-[[[2-[[4-(5-メトキシ-1H-インダゾール-4-イル) トリアゾール-1-イル] メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] メチ

10

20

30

40

50

ル] シクロブタノール；

1 - [[[2 - [[4 - (6 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] メチル] シクロブタノール；

N - (シクロブチルメチル) - 1 - [2 - [[4 - (6 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メタンアミン；

N - (シクロブチルメチル) - 1 - [2 - [[4 - (5 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メタンアミン；

4 - [1 - [(6 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] トリアゾール - 4 - イル] - 1 H - インダゾール - 3 - アミン

N - [[6 - [[(1 - メトキシシクロブチル) メチルアミノ] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

N - [[6 - (1 , 4 - オキサゼパン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

N - [[6 - [[(2 - シアノ - 2 - メチル - プロピル) アミノ] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

N - [[6 - [[(3 - フルオロ - 1 - ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニル) メチルアミノ] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

4 - オキソ - N - [[6 - [(スピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イルメチルアミノ) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

4 - オキソ - N - [[6 - [(スピロ [2 . 3] ヘキサン - 5 - イルメチルアミノ) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

N - [[6 - [(1 - ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニルメチルアミノ) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

4 - オキソ - N - [[6 - [(スピロ [2 . 3] ヘキサン - 2 - イルアミノ) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

N - [[6 - [[(2 - メトキシ - 2 - メチル - プロピル) アミノ] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

N - [[6 - [[(1 - メチルシクロブチル) メチルアミノ] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

N - [[6 - (ブチルアミノメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

N - [[6 - [[(1 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルアミノ] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

N - [[6 - [(2 - メチルブチルアミノ) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

10

20

30

40

50

- N-[[6-[(2-シクロブチルエチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;
- N-[[6-[[[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)アミノ]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;
- N-[[6-[[[(1-ヒドロキシシクロブチル)メチルアミノ]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;
- N-[[6-[(2-ヒドロキシブチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド; 10
- N-[[6-[[[(3-メチルシクロブチル)メチルアミノ]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;
- N-[[6-[[[(3,3-ジメチルシクロブチル)メチルアミノ]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;
- N-[[6-[(2,2-ジメチルブチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド; 20
- N-[[6-[[[(2S)-2-メチルブチル]アミノ]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド;
- 1-[[[2-[[4-(6-ブロモ-1H-インダゾール-4-イル)トリアゾール-1-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]メチル]シクロヘキサノール;
- 1-[[[2-[[4-(6-ブロモ-1H-インダゾール-4-イル)トリアゾール-1-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]メチル]シクロブタノール; 30
- 1-[2-[[4-(6-ブロモ-1H-インダゾール-4-イル)トリアゾール-1-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-N-(シクロブチルメチル)メタンアミン;
- 4-[1-[6-[(シクロブチルメチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]トリアゾール-4-イル]-1H-インダゾール-6-カルボン酸;
- 4-[1-[6-[(シクロブチルメチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]トリアゾール-4-イル]-1H-インダゾール-6-カルボキサミド;
- 4-[1-[6-[(シクロブチルメチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]トリアゾール-4-イル]-N,N-ジメチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド; 40
- [4-[1-[6-[(シクロブチルメチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]トリアゾール-4-イル]-1H-インダゾール-6-イル]-モルホリノ-メタノン;
- 4-[1-[6-[(シクロブチルメチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]トリアゾール-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド;
- 1-[2-[[4-(6-クロロ-1H-インダゾール-4-イル)トリアゾール-1-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-N-(シクロブチルメチル) 50

ル) メタンアミン;

1 - [[[2 - [[4 - (6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] メチル] シクロブタノール;

N - [[2 - [[4 - (6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メチル] - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - アミン;

N - (シクロブチルメチル) - 1 - [2 - [[4 - (7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メタンアミン;

1 - [[[2 - [[4 - (7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] メチル] シクロヘキサノール;

N - (シクロヘキシルメチル) - 1 - [2 - [[4 - (7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メタンアミン;

1 - [[[2 - [[4 - (7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] メチル] シクロブタノール;

1 - [[[2 - [[4 - (7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] メチル] シクロペンタンアミン;

N - [[6 - [(4 , 4 - ジメチル - 1 - ピペリジル) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - クロメン - 2 - カルボキサミド;

N - (シクロブチルメチル) - 1 - [2 - [[4 - (6 - モルホリノ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メタンアミン;

6 - [2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ] - N - [[6 - [(4 , 4 - ジメチル - 1 - ピペリジル) メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 1 H - インダゾール - 4 - カルボキサミド;

N - [[6 - [1 - (シクロブチルメチルアミノ) - 2 - フェニル - エチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド;

N - [[6 - [1 - [ビス (シクロブチルメチル) アミノ] - 2 - フェニル - エチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド;

1 - [2 - [[4 - (7 - クロロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - N - (シクロブチルメチル) メタンアミン;

1 - [[[2 - [[4 - (7 - クロロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] メチル] シクロブタノール;

[2 - [[4 - (6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メタノール

N - (シクロブチルメチル) - 1 - [2 - [[4 - (6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メタンアミン;

1 - [[[2 - [[4 - (6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] メチ

10

20

30

40

50

ル] シクロブタノール；

N - (シクロヘキシルメチル) - 1 - [2 - [[4 - (6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メタンアミン；

N - [[2 - [[4 - (6 - シクロプロピル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メチル] - 2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - アミン；

N - [[6 - [(シクロブチルメチルアミノ) メチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 1 H - インダゾール - 4 - カルボキサミド；

N - (シクロブチルメチル) - 1 - [2 - [[4 - (1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メタンアミン；

N - (シクロヘキシルメチル) - 1 - [2 - [[4 - (1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メタンアミン；

1 - [[[2 - [[4 - (1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] メチル] シクロブタノール；

N - (シクロブチルメチル) - 1 - [2 - [[4 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メタンアミン；

1 - [[[2 - [[4 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] メチル] シクロヘキサノール；

2 - [[4 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) イミダゾール - 1 - イル] メチル] - 6 - メチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン；

N - [[6 - [2 - シアノ - 1 - (シクロブチルメチルアミノ) エチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

N - [[6 - (6 - メチルモルホリン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

N - [[6 - (7 - ブロモ - 9 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサゼピン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

4 - オキソ - N - [(6 - ビペラジン - 2 - イルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル] ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

N - [[6 - (6 - シクロヘキシル - 4 - オキソ - 2 - ピペリジル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド；

1 - [2 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) チアゾール - 5 - イル] - 1 - (6 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エタノール；

2 - [[1 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 4 - イル] メチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン；

N - [(3, 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル] - 1 - [2 - [[1 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 4 - イル] メチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] メタンアミン；

4 - [1 - [[6 - [(シクロブチルメチルアミノ) メチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メチル] トリアゾール - 4 - イル] - 1 H - インダゾール - 6 - カルボニトリル；

10

20

30

40

50

N-（シクロブチルメチル）-1-[2-[4-（1H-インダゾール-4-イル）イミダゾール-1-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]メタンアミン；

N-[6-[アセチル（シクロブチルメチル）アミノ]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド；

N-（シクロブチルメチル）-1-[2-[3-（1H-インダゾール-4-イル）-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]メタンアミン；

2-[1-[6-[(シクロブチルメチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]トリアゾール-4-イル]ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン；

N-[6-[(2-ビシクロ[2.2.1]ヘプター-5-エニルメチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド；

N-[6-[[[(1R,2R,4S)-ノルボルナン-2-イル]メチルアミノ]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド；

N-[6-[[[(1R,2S,4S)-ノルボルナン-2-イル]メチルアミノ]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド；

N-[6-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド；

N-[6-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド；

N-[6-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド；

N-[6-[[[(2,2-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド；

4-オキソ-N-[6-[[[rac-(1S,2S,4S)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプター-5-エン-2-イル]メチルアミノ]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド；

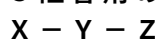
4-オキソ-N-[6-[[[rac-(1S,2R,4S)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプター-5-エン-2-イル]メチルアミノ]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル]ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド；および

N-[(1-メトキシシクロブチル)メチル]-1-[2-[4-(6-メトキシ-1H-インダゾール-4-イル)トリアゾール-1-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]メタンアミン。

【0093】

(iii)式(II)、(VI)または(VII)の化合物

METTL 3 阻害剤のさらなる群は、以下に示される式 II：



(II)

(式中、

10

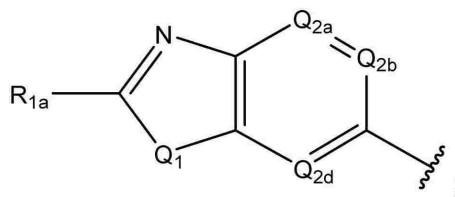
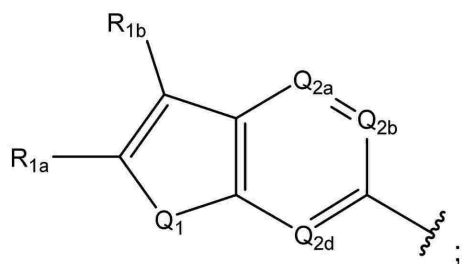
20

30

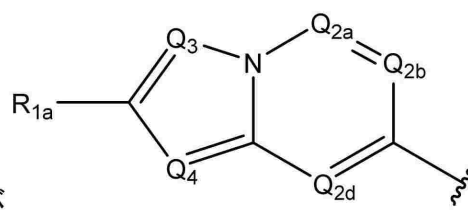
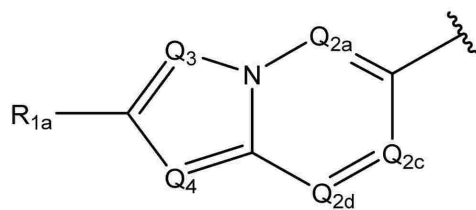
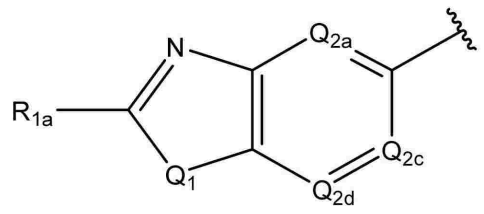
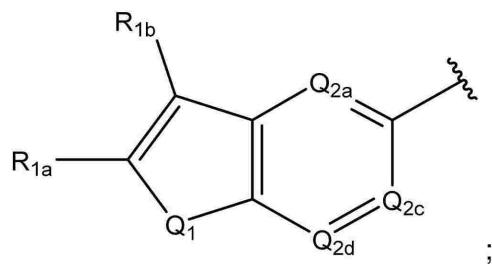
40

50

X は、
【化 4】



10



20

; および

から選択され;

Q₁ は、NH、N-C₁~4アルキル、OまたはSから選択され;

Q_{2a} はNまたはC R_{2a}から選択され;

Q_{2b} はNまたはC R_{2b}から選択され;

Q_{2c} はNまたはC R_{2c}から選択され;

Q_{2d} はNまたはC R_{2d}から選択され;

Q₃ はNまたはC R_{1b}から選択され;

Q₄ はNまたはC R_{1x}から選択され;

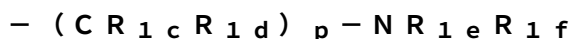
30

但し、Q₁、Q_{2a}、Q_{2b}、Q_{2c}、Q_{2d}、Q₃およびQ₄のうちの3つ以下は窒素であり;

R_{1a} は、

(i) その各々が場合によりハロ、シアノ、ヒドロキシ、C₃~6シクロアルキル、C₁~4アルコキシ、C₁~4ハロアルコキシ、アリールまたはヘテロアリールによって置換されているC₁~4アルキルまたはC₁~4アルコキシ; または

(ii) 式:



40

(式中、

pは0、1、2または3から選択される整数であり;

R_{1c}およびR_{1d}は、

(i) 水素(重水素を含む);

(ii) 場合によりシアノ、オキソ、ヒドロキシ、C₁~4アルコキシ、ハロ、C₁~4ハロアルコキシ、C₃~6シクロアルキル、-O-C₃~6シクロアルキル、NR_{1ca}R_{1da}または-S(O)_{0~2}R_{1ca}R_{1da}(式中、R_{1ca}およびR_{1da}はHまたはC₁~2アルキルであり; C₃~6シクロアルキルおよび-O-C₃~6シクロアルキルは、場合により、ハロ、シアノまたはヒドロキシでさらに置換されている)から選択される1つまたは複数の置換基によって置換されているC₁~6アルキル;

50

(i i i) その各々が場合により $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシ、 $NR_{1ca}R_{1da}$ または $-S(O)_{0 \sim 2}R_{1ca}R_{1da}$ (式中、 R_{1ca} および R_{1da} は H または $C_1 \sim 2$ アルキルである) によって置換されている $C_3 \sim 4$ シクロアルキルまたは 3 ～ 5 員ヘテロシクリル

から独立して選択される；

(i v) または、 R_{1c} と R_{1d} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、その各々が場合により $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシ、 $NR_{1ca}R_{1da}$ または $-S(O)_{0 \sim 2}R_{1ca}R_{1da}$ (式中、 R_{1ca} および R_{1da} は H または $C_1 \sim 2$ アルキルである) から選択される 1 つまたは複数の置換基によって置換されている 3 ～ 6 員シクロアルキルまたは複素環式環、またはスピロ環式環系を形成するように一緒に連結しており；

10

R_{1e} および R_{1f} は、

(i) 水素 (重水素を含む) ；

(i i) 場合によりシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシ、 $NR_{1ea}R_{1fa}$ または $-S(O)_{0 \sim 2}R_{1ea}R_{1fa}$ (式中、 R_{1ea} および R_{1fa} は H または $C_1 \sim 2$ アルキルである) から選択される 1 つまたは複数の置換基によって置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル；

(i i i) 式：

20

$$-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$$

(式中、

q は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

R_{1g} および R_{1h} は、

a) 水素；

b) 場合によりシアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $NR_{1ga}R_{1ha}$ または $-S(O)_{0 \sim 2}R_{1ga}R_{1ha}$ (式中、 R_{1ga} および R_{1ha} は H または $C_1 \sim 2$ アルキルであり； $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、場合により、ハロ、シアノまたはヒドロキシによって置換されている) から選択される 1 つまたは複数の置換基によって置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル；

30

c) その各々が場合により $C_1 \sim 2$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシ、 $NR_{1ga}R_{1ha}$ または $-S(O)_{0 \sim 2}R_{1ga}R_{1ha}$ (式中、 R_{1ga} および R_{1ha} は H または $C_1 \sim 2$ アルキルである) から選択される 1 つまたは複数の置換基によって置換されているアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロアリール $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル $C_1 \sim 6$ アルキル基から独立して選択される；

d) または、 R_{1g} と R_{1h} は、場合により、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、場合により $C_1 \sim 2$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシ、 $NR_{1ga}R_{1ha}$ または $-S(O)_{0 \sim 2}R_{1ga}R_{1ha}$ (式中、 R_{1ga} および R_{1ha} は H または $C_1 \sim 2$ アルキルである) から選択される 1 つまたは複数の置換基によって置換されている 3 ～ 6 員シクロアルキルまたは複素環式環を形成するように、一緒に連結しており；

40

T_1 は、その各々が、場合により、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシ、 $NR_{3t}R_{4t}$ または $-S(O)_{0 \sim 2}R_{3t}R_{4t}$ (式中、 R_{3t} および R_{4t} は H または $C_1 \sim 2$ アルキルである) から選択される 1 つまたは複数の置換基によって置換されている、水素、シアノ、ヒドロキシ、 $NR_{1t}R_{2t}$ もしくは $-S(O)_{0 \sim 2}R_{1t}R_{2t}$ (式中、 R_{1t} および R_{2t} は H もしくは $C_1 \sim 4$ アルキルである)、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 3$

50

アルケニル、 $C_2 \sim 3$ アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、スピロ環式炭素環式もしくは複素環式環系、架橋 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、架橋二環式 $C_5 \sim 12$ シクロアルキル、または架橋複素環式環系から選択される)

を有する基

からそれぞれ独立して選択される；

(iv) または R_{1e} および R_{1f} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $NR_{1i}R_{1j}$ もしくは $-S(O)_{0 \sim 2}R_{1i}R_{1j}$ (式中、 R_{1i} および R_{1j} はHもしくは $C_1 \sim 4$ アルキルである) から選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている単環式もしくは二環式複素環式環を形成するように連結している、ならびに／または R_{1e} および R_{1f} によって形成される単環式もしくは二環式複素環式環は、場合により、同様に、場合により $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $NR_{1i}R_{1j}$ もしくは $-S(O)_{0 \sim 2}R_{1i}R_{1j}$ (式中、 R_{1i} および R_{1j} はHもしくは $C_1 \sim 4$ アルキルである) から選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている $C_3 \sim 6$ シクロアルキルもしくは複素環式環にスピロ縮合している)

の基

から選択され；

R_{1b} は、水素、シアノ、ハロまたは $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され；

R_{1x} は、水素、シアノ、ハロまたは $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され；

R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{2c} および R_{2d} は、水素、シアノ、ハロまたは式：



(式中、

L_{2a} は、非存在である、または場合により $C_1 \sim 2$ アルキルもしくはオキソによって置換された $C_1 \sim 3$ アルキレンであり；

L_{2b} は、非存在である、またはO、S、SO、SO₂、N(R_n)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_n)、N(R_n)C(O)、N(R_n)C(O)N(R_o)、S(O)₂N(R_n)もしくはN(R_n)SO₂ (式中、R_nおよびR_oは水素もしくは $C_1 \sim 2$ アルキルからそれぞれ独立して選択される) から選択され；

Q_2 は、その各々が、場合により、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 NR_pR_q 、OR_p、C(O)R_p、C(O)OR_p、OC(O)R_p、C(O)N(R_p)R_q、N(R_r)C(O)R_p、S(O)_yR_p (式中、yは0、1または2である)、SO₂N(R_p)R_q、N(R_r)SO₂R_pまたは(CH₂)_zNR_pR_q (式中、zは1、2または3である) (式中、R_pおよびR_qは、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルからそれぞれ独立して選択される) から選択される1つまたは複数の置換基によって置換されている、水素、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールである)

の基から独立して選択され；

Yは、

10

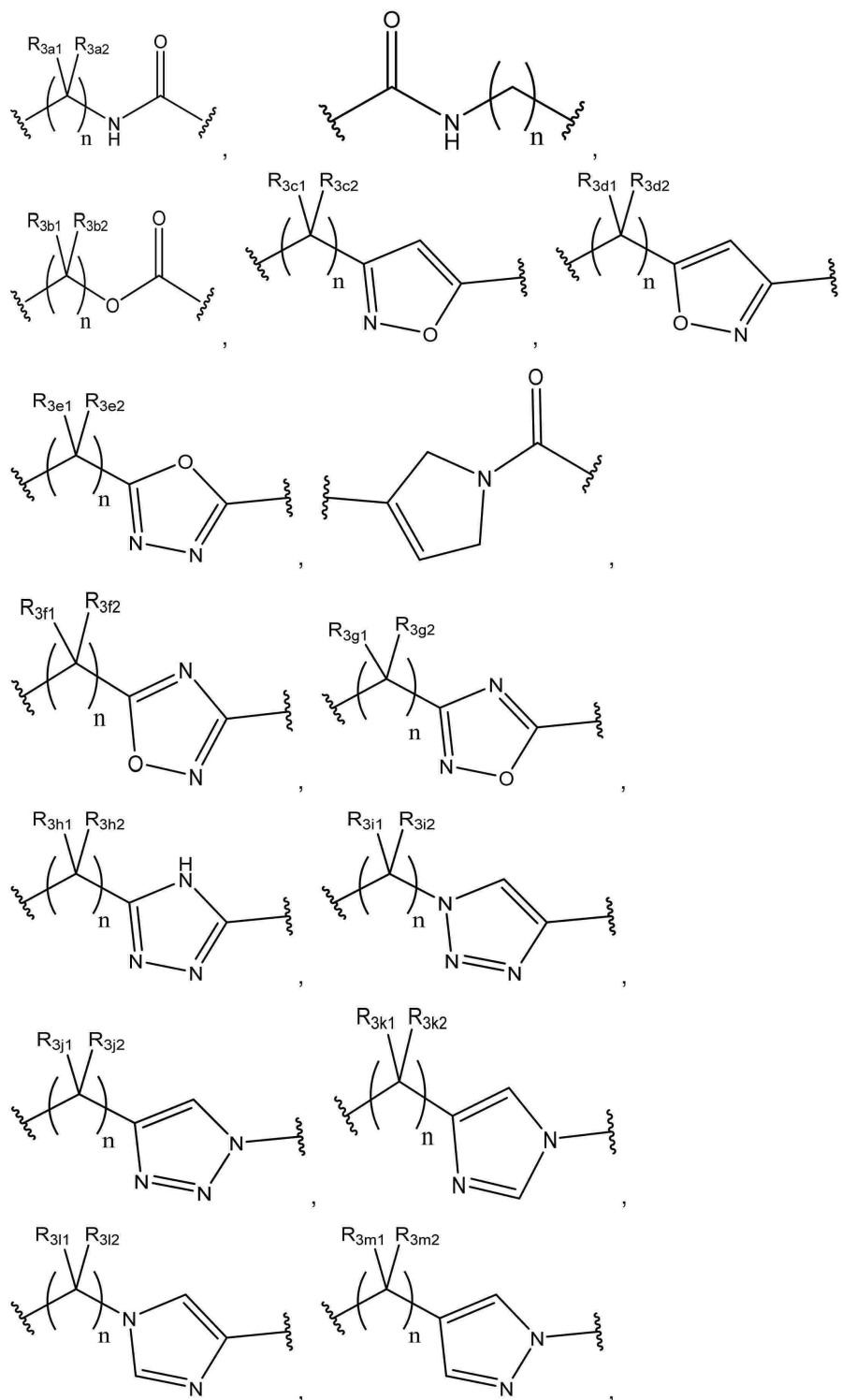
20

30

40

50

【化 5】



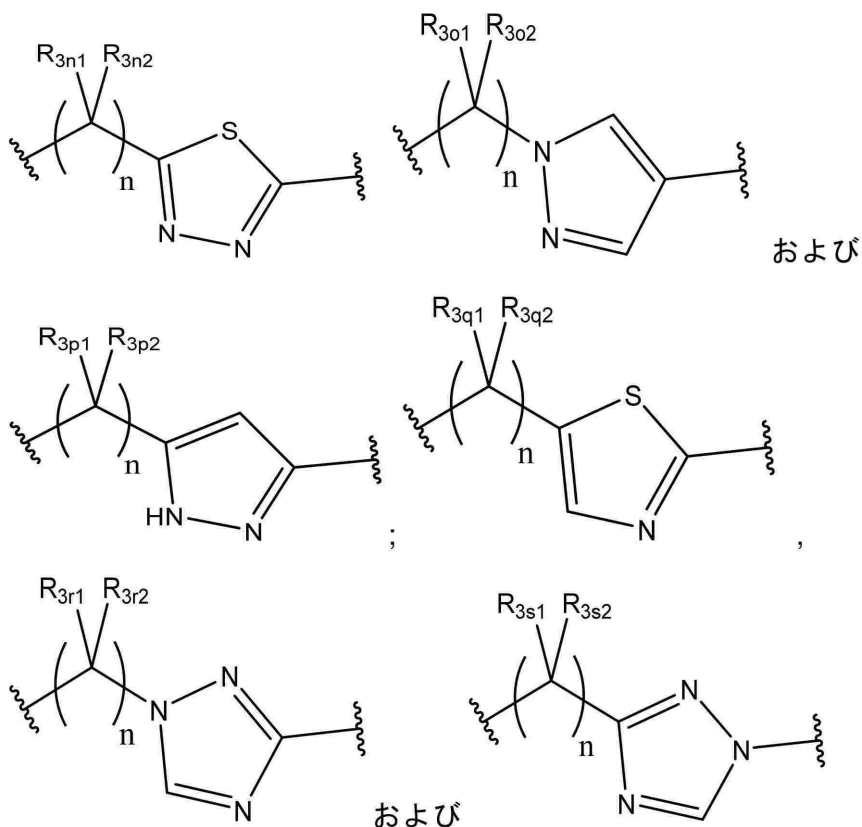
10

20

30

40

50



10

20

から選択され；

R_{3a1} 、 R_{3b1} 、 R_{3c1} 、 R_{3d1} 、 R_{3e1} 、 R_{3f1} 、 R_{3g1} 、 R_{3h1} 、 R_{3i1} 、 R_{3j1} 、 R_{3k1} 、 R_{3l1} 、 R_{3m1} 、 R_{3n1} 、 R_{3o1} 、 R_{3p1} 、 R_{3q1} 、 R_{3r1} および R_{3s1} は、水素（重水素を含む）、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、ヒドロキシおよびハロから独立して選択され； $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_3 \sim 4$ シクロアルキルは、場合により、ハロ、アミノ、シアノおよびヒドロキシから選択される1つまたは複数の置換基で置換されており；

30

R_{3a2} 、 R_{3b2} 、 R_{3c2} 、 R_{3d2} 、 R_{3e2} 、 R_{3f2} 、 R_{3g2} 、 R_{3h2} 、 R_{3i2} 、 R_{3j2} 、 R_{3k2} 、 R_{3l2} 、 R_{3m2} 、 R_{3n2} 、 R_{3o2} 、 R_{3p2} 、 R_{3q2} 、 R_{3r2} および R_{3s2} は水素またはハロであり；

但し、 $n=1$ である場合または $n=2$ である場合、 R_{3a1} 、 R_{3b1} 、 R_{3i1} 、 R_{3l1} 、 R_{3o1} 、 R_{3r1} 、 R_{3a2} 、 R_{3b2} 、 R_{3i2} 、 R_{3l2} 、 R_{3o2} および R_{3s1} はハロであることができず、これらが結合している炭素原子は酸素または窒素原子に連結している；

または、 R_{3a1} と R_{3a2} 、 R_{3b1} と R_{3b2} 、 R_{3c1} と R_{3c2} 、 R_{3d1} と R_{3d2} 、 R_{3e1} と R_{3e2} 、 R_{3f1} と R_{3f2} 、 R_{3g1} と R_{3g2} 、 R_{3h1} と R_{3h2} 、 R_{3i1} と R_{3i2} 、 R_{3j1} と R_{3j2} 、 R_{3k1} と R_{3k2} 、 R_{3l1} と R_{3l2} 、 R_{3m1} と R_{3m2} 、 R_{3n1} と R_{3n2} 、 R_{3o1} と R_{3o2} 、 R_{3p1} と R_{3p2} 、 R_{3q1} と R_{3q2} 、または R_{3r1} と R_{3r2} または R_{3s1} と R_{3s2} は、これらが結合している炭素原子と一緒に、場合によりハロ、メチル、アミノ、シアノおよびヒドロキシから選択される1つまたは複数の置換基で置換されているスピロ縮合 $C_3 \sim 4$ シクロアルキルを形成するように連結していてもよく；

40

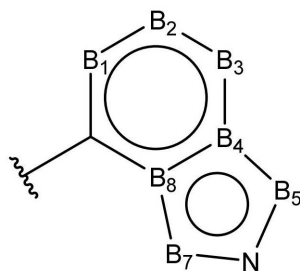
n は 0、1 または 2 であり；

Z は、以下の構造：

(i)

50

【化 6】



(式中、

10

B_1 は A_5 であり、 A_5 は CR_{16} および N から選択され、 R_{16} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、5員または6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、3～4員ヘテロシクリルおよび $C_3 \sim 4$ シクロアルコキシから選択され；

B_2 は A_6 であり、 A_6 は N または CR_{17} から選択され、 R_{17} 、 R_{H2} 、 R_{H4} および R_{H5} は、水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、フェニル、5員または6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-O-$ ヘテロシクリル（炭素結合）、 $-(OCH_2CH_2)_m-NR_qR_r$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-OCH_3$ （式中、 m は1～6の整数である）、 NR_qR_r 、 $-C(O)-NR_qR_r$ 、 $-C(O)OR_q$ から選択され、

20

R_q および R_r はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3～6員炭素結合ヘテロシクリルである、または R_q および R_r は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6員複素環式環を形成するように一緒に連結しており；

いずれの $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは $-O-$ ヘテロシクリル（炭素結合）も、場合により、 $C_1 \sim 2$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim 2$ ハロアルコキシ、 $NR_{1ea}R_{1fa}$ または $-S(O)_{0 \sim 2}R_{1ea}R_{1fa}$ （式中、 R_{1ea} および R_{1fa} は H または $C_1 \sim 2$ アルキルである）から選択される1つまたは複数の置換基によってさらに置換されており；

30

B_3 は N または CR_{Z1} であり、 R_{Z1} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよび $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよび $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、場合により、ハロ、メチルまたはメトキシのうちの1つまたは複数によって置換されており；

B_4 は C または N から選択され；

B_5 は CR_{Zi1b} または NR_{B5N} から選択され、

40

R_{Zi1b} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ハロ、 NH_2 および $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され；

R_{B5N} は水素または $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され；

B_7 は N 、 NR_{Z2N} または CR_{Z2} であり、 R_{Z2} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ハロ、 NH_2 および $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され； R_{Z2N} は水素または $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され；

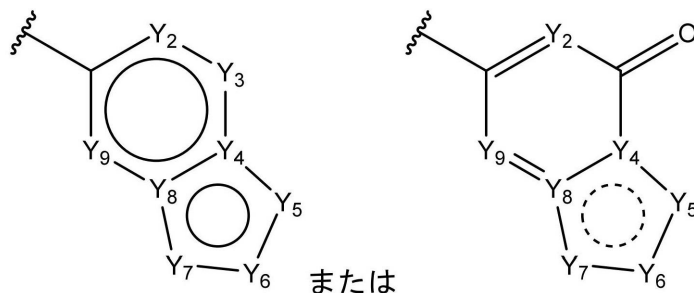
B_8 は C または N から選択され；

但し、 $B_1 \sim B_6$ のうちの4つ以下は N である）、

(i i)

50

【化 7】



10

(式中、

Y_2 は A_7 であり、 A_7 は CR_{18} および N から選択され； R_{18} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、3～4 員ヘテロシクリルおよび $C_3 \sim 4$ シクロアルコキシから選択され；

Y_3 は N または CR_{Z1a} であり、 R_{Z1a} は、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよび $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよび $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、場合により、ハロ、メチルまたはメトキシのうちの 1 つまたは複数によって置換されており；

20

Y_4 は C または N であり；

Y_5 は $C-R_{Y5}$ または NR_{Y5N} であり、

R_{Y5} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ハロ、 NH_2 および $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され；

R_{Y5N} は水素または $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され；

Y_6 は $C-R_{Zi2e}$ または N であり、 R_{Zi2e} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ハロ、 NH_2 および $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され；

Y_7 は O 、 S 、 CR_{Z2a} または N であり、 R_{Z2a} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ハロ、 NH_2 および $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され；

Y_8 は C または N であり；

30

Y_9 は CR_{Z3a} または N であり、

R_{Z3a} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ハロ、 NH_2 および $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され；

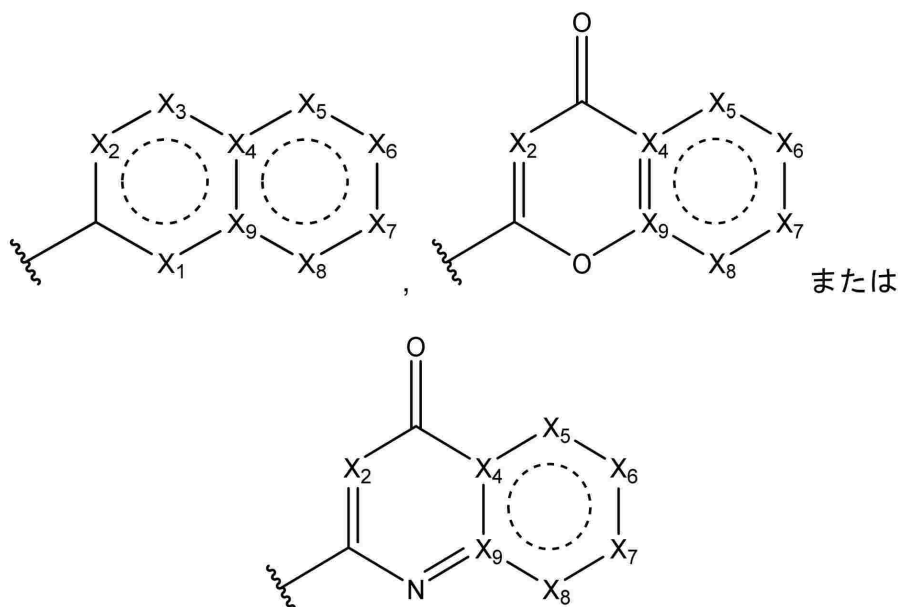
但し、 $Y_1 \sim Y_8$ のうちの 4 つ以下は N である）、

(iii)

40

50

【化 8】



10

(式中、

20

X_1 は N または $C-R_{Z9}$ であり、 R_{Z9} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシから選択され；

X_2 は N または $C R_4$ から選択され、

R_4 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ（例えば、水素、ハロ、シアノおよびメチル）から選択され；

X_3 は N であり；

X_4 は N または C であり；

X_5 は N、 $C R_5$ および $C R_{X5a} R_{X5b}$ から選択され、

R_5 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ（例えば、水素、ハロ、シアノおよびメチル）から選択され；

30

R_{X5a} および R_{X5b} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ（例えば、水素、ハロ、シアノおよびメチル）から独立して選択され；

X_6 は A_1 であり、 X_7 は A_2 である；または

X_6 は A_8 であり、 X_7 は A_9 または A_{11} であり、

A_1 は $C R_{12}$ および N から選択され、

R_{12} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ（例えば、水素、ハロ、シアノおよび $C_1 \sim 4$ アルキル）から選択され；

40

A_2 は $C R_{13}$ および N から選択され、

R_{13} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ（例えば、水素、ハロ、シアノ、メトキシおよびメチル）から選択され；

A_8 は $C R_{19} R_{20}$ および $N R_{21}$ から選択され、

R_{19} および R_{20} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ（例えば、水素、ハロ、シアノおよび $C_1 \sim 4$ アルキル）から独立して選択され、

R_{21} は水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

A_9 は $C R_{22} R_{23}$ および $N R_{24}$ から選択され、

50

R_{22} および R_{23} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ（例えば、水素、ハロ、シアノおよびメチル）から独立して選択され、

R_{24} は水素または $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され；

A_{11} は $C R_{28} R_{29}$ および $N R_{30}$ から選択され、

R_{28} および R_{29} は、水素、ハロ、メトキシおよびメチルから選択され、

R_{30} は水素または $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され；

X_8 は $C R_6$ 、 N または $C R_{X6a} R_{X6b}$ から選択され、

R_6 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシから選択され；

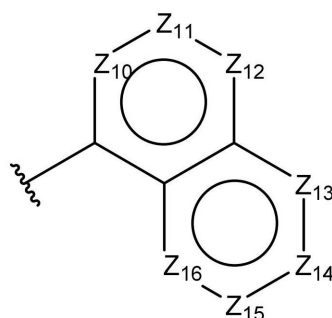
R_{X6a} および R_{X6b} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシおよび $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシからそれぞれ独立して選択され；

X_9 は N または C であり；

但し、 $X_2 \sim X_9$ のうちの 4 つ以下は N である）、

(iv)

【化 9】



(式中、

Z_{10} は N または $C - R_{Z10}$ であり、 R_{Z10} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシから選択され；

Z_{11} は N または $C - R_{Z11}$ であり、 R_{Z11} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシから選択され；

Z_{12} は N または $C - R_{Z12}$ であり、 R_{Z12} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシから選択され；

Z_{13} は N または $C - R_{Z13}$ であり、 R_{Z13} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシから選択され；

Z_{14} は N または $C - R_{Z14}$ であり、 R_{Z14} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシから選択され；

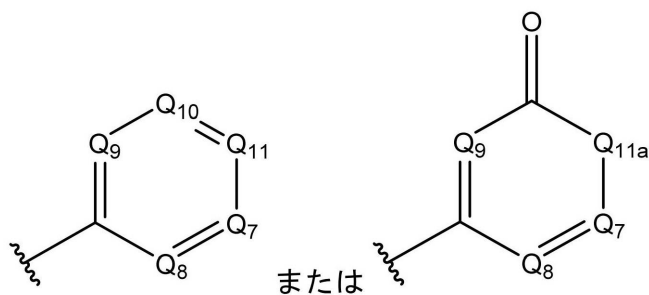
Z_{15} は N または $C - R_{Z15}$ であり、 R_{Z15} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシから選択され；

Z_{16} は N または $C - R_{Z16}$ であり、 R_{Z16} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシから選択され；

但し、 $Z_{10} \sim Z_{16}$ のうちの 3 つ以下は N である）、

(v)

【化 1 0】



10

(式中、

Q₇はC R₇またはNであり；Q₈はC R₈またはNであり；Q₉はC R₉またはNであり；Q₁₀はC R₁₀またはNであり；Q₁₁はC R₁₁またはNであり；Q_{11a}はN R_{11N}またはC R_{11a} R_{11b}であり；

R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R_{11a}およびR_{11b}は、水素、NH₂、ハロ、シアノ、C₁~4アルコキシ、C₁~4ハロアルコキシ、C₁~6アルキル、-CH₂OCH₃、-CH₂SO₂CH₃、-SO₂CH₃、-NH C(O)CH₃および-C(O)NR_{v1}R_{v2}(式中、R_{v1}およびR_{v2}は水素およびメチルから独立して選択される)からそれぞれ独立して選択され；R_{11N}は、水素、NH₂、ハロ、シアノおよびC₁~6アルキルから選択される；

20

または

R₉とR₁₀は、これらが結合している原子と一緒にあって、縮合5員もしくは6員の飽和もしくは不飽和環系を形成するように一緒に連結していてもよい、またはR₁₀とR₁₁は、これらが結合している原子と一緒にあって、縮合5員もしくは6員の飽和もしくは不飽和環系を形成するように一緒に連結していてもよく、縮合5員または6員の飽和または不飽和環系のいずれかは、場合により、C₁~2アルキル、シアノ、C₁~2ハロアルキル、ヒドロキシ、C₁~2アルコキシ、ハロ、C₁~2ハロアルコキシ、N R_{1ia} R_{1ja}または-S(O)_{0~2}R_{1ia}R_{1ja}(式中、R_{1ia}およびR_{1ja}はHまたはC₁~2アルキルである)から選択される1つまたは複数の置換基によって置換されていてもよく；

30

但し、Q₇~Q₁₁のうちの3つ以下はNである)
のうちの1つから選択される)

によって定義される。

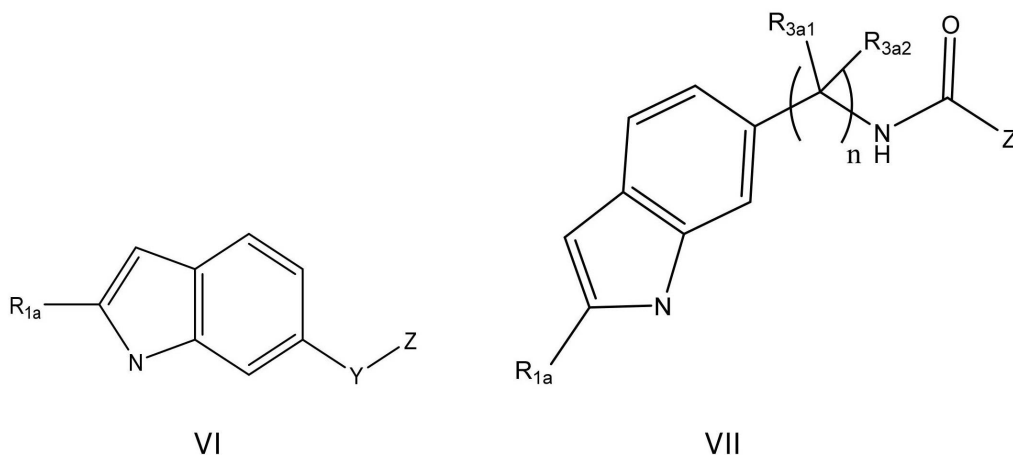
【0094】

上記の式IIの化合物の特定の群では、化合物が、式：

40

50

【化 1 1】



10

(式中、 R_{1a} 、 Y 、 Z 、 n 、 R_{3a1} および R_{3a2} はそれぞれ、上に定義される意味のうちのいずれか1つを有する)

またはその薬学的に許容される塩のものである。

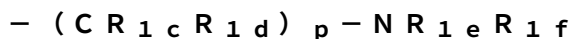
【0095】

適切には、 n は1であり、 R_{3a1} および R_{3a2} は水素である。

【0096】

20

適切には、 R_{1a} は、式：



(式中、

p は1であり；

R_{1c} および R_{1d} は水素（重水素を含む）または $C_1\sim 2$ アルキルから独立して選択され；

R_{1e} は水素（重水素を含む）または $C_1\sim 2$ アルキルから選択され；

R_{1f} は、式：



(式中、

q は1であり；

R_{1g} および R_{1h} は水素（重水素を含む）または $C_1\sim 2$ アルキルから独立して選択され；

T_1 は、その各々が場合により $C_1\sim 2$ アルキル、 $C_1\sim 2$ ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1\sim 2$ アルコキシ、ハロ、 $C_1\sim 2$ ハロアルコキシまたは $C_3\sim 6$ シクロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって置換されている、 $C_3\sim 4$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、スピロ環式炭素環式もしくは複素環式環系、架橋 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、架橋二環式 $C_5\sim 12$ シクロアルキル、または架橋複素環式環系から選択され、

30

いずれのアルキルまたはアルコキシも、場合により、シアノ、ヒドロキシまたはハロから選択される1つまたは複数の置換基によってさらに置換されている)

40

を有する基である)

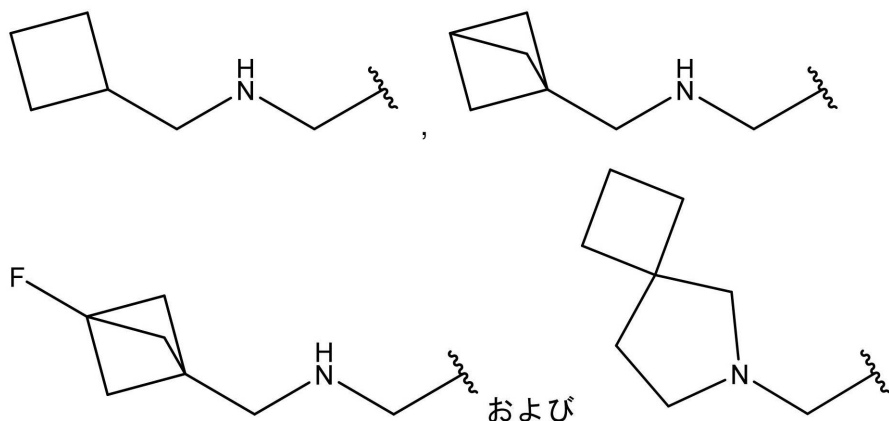
の基である。

【0097】

最も適切には、 R_{1a} は、

50

【化 1 2】



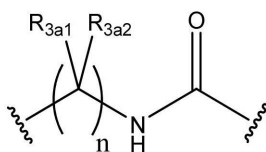
10

から選択される。

【0098】

適切には、Yは、

【化 1 3】



20

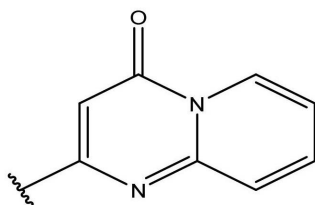
(式中、nは1であり、R_{3a1}およびR_{3a2}は水素である)

である。

【0099】

適切には、Zは、

【化 1 4】



30

である。

【0100】

(iv) 式IIの具体的な化合物ーリスト2

上記の式IIの特定の化合物には、以下のいずれかまたはその薬学的に許容される塩が含まれる：

リスト2

N-({2-[(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-6-イル}メチル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド

N-[(2-{[(シクロブチルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド

N-[[2-[[[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチルアミノ]メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド

N-[[2-[[[(1-ヒドロキシシクロブチル)メチルアミノ]メチル]-1H-イン

40

50

- ドールー 6 - イル] メチル] - 4 - オキソーピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド
- N - [[2 - [[(1 - フルオロシクロブチル) メチルアミノ] メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] - 4 - オキソーピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド
- N - [[2 - [[(1 - メチルシクロプロピル) メチルアミノ] メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] - 4 - オキソーピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド
- N - [[2 - (2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサ - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] - 4 - オキソーピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド 10
- N - [[2 - (3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタネアン - 3 - イルメチル) - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] - 4 - オキソーピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド
- N - [[2 - [[2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] - 4 - オキソーピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド
- N - [[2 - (モルホリノメチル) - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] - 4 - オキソーピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド
- N - [[2 - [(1 - アダマンチルアミノ) メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] - 4 - オキソーピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド 20
- 4 - オキソー - N - [[2 - (1 - ピペリジルメチル) - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド
- N - [[2 - [(4 - フルオロ - 1 - ピペリジル) メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] - 4 - オキソーピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド
- 4 - オキソー - N - [[2 - [[[rac - (1 S, 2 S, 4 S) - 7 - オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - エン - 2 - イル] メチルアミノ] メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド
- N - [[2 - [[(1 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルアミノ] メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] - 4 - オキソーピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド 30
- 4 - オキソー - N - [[2 - [[[rac - (1 S, 2 R, 4 S) - 7 - オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - エン - 2 - イル] メチルアミノ] メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド
- N - [[2 - [(1 - ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニルアミノ) メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] - 4 - オキソーピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド
- N - [[2 - [(シクロブチルアミノ) メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] - 4 - オキソーピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド
- N - ({2 - [({ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタネアン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル} メチル) - 4 - オキソー - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド 40
- N - [[2 - [(シクロプロピルアミノ) メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] - 4 - オキソーピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド
- N - [[2 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] - 4 - オキソーピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド
- N - [[2 - [[(2, 2 - ジフルオロシクロプロピル) メチルアミノ] メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] - 4 - オキソーピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド 50

- N-[(2-{[(3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-[[2-[(シクロヘキシルメチルアミノ)メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-[[2-[[1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチルアミノ]メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-[[2-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド 10
- N-[[2-[(シクロペンチルメチルアミノ)メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-[[2-[[1-メトキシシクロブチル)メチルアミノ]メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-[[2-[(イソブチルアミノ)メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-[[2-[(シクロヘキシルアミノ)メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-[[2-[(シクロプロピルメチルアミノ)メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド 20
- 4-オキソ-N-[[2-[(プロパー-2-イニルアミノ)メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル]ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-[[2-[(オキセタン-2-イルメチルアミノ)メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-[[2-[(2,2-ジメチルプロピルアミノ)メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-[[2-[(1-ピシクロ[1.1.1]ペンタニルメチルアミノ)メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド 30
- N-{[2-({[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ}メチル)-1H-インドール-6-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-{[2-({[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ}メチル)-1H-インドール-6-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-{[2-({[(1S,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ}メチル)-1H-インドール-6-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-{[2-({[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ}メチル)-1H-インドール-6-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド 40
- N-[[2-[(シクロプロピルメチルアミノ)メチル]-5-フルオロ-1H-インドール-6-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-[[2-[(シクロブチルメチルアミノ)メチル]-5-フルオロ-1H-インドール-6-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- 4-オキソ-N-[[2-[(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル]ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミ 50

ド

N - [(2 - { [N - (シクロブチルメチル) アセトアミド] メチル } - 1 H - インドール - 6 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

4 - オキソ - N - { [2 - (ピペリジン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル } - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - [(2 - { [(シクロブチルメチル) アミノ] メチル } - 3 - フルオロ - 1 H - インドール - 6 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - [(2 - { [(シクロブチルメチル) アミノ] メチル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

10

N - [[2 - [(シクロブチルメチルアミノ) - ジジュウテリオ - メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - [[2 - [(シクロブチルメチルアミノ) メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル] - 1 H - インダゾール - 4 - カルボキサミド

N - [[2 - [(シクロブチルメチルアミノ) メチル] - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - イル] メチル] - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

20

N - (1 H - インドール - 6 - イルメチル) - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - (1 H - インドール - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - (インドリジン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - [(6 - { [4 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] メチル } - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル] シクロプロパンアミン

(1 R , 2 S) - 2 - [[6 - [[4 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル] メチルアミノ] シクロペンタノール

30

N - [[6 - [[4 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル] メチル] シクロペンタンアミン

N - (シクロプロピルメチル) - 1 - [6 - [[4 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル] メタンアミン

1 - [[[6 - [[4 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル] メチルアミノ] メチル] シクロブタノール

N - (シクロブチルメチル) - 1 - [6 - [[4 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル] メタンアミン

40

N - (シクロブチルメチル) - 1 - [6 - [[4 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル] メタンアミン

N - (シクロブチルメチル) - 1 - [6 - [[4 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] メタンアミン

N - (シクロブチルメチル) - 1 - [6 - [[4 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) トリアゾール - 1 - イル] メチル] - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] メタンアミン

2 - [1 - [[2 - [(シクロブチルメチルアミノ) メチル] - 1 H - インドール - 6 -

50

- イル] メチル] トリアゾール-4-イル] ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン
 N- (シクロブチルメチル) -1- [6- [[4- (6-メトキシイミダゾ [1, 5-a
] ピリジン-8-イル) トリアゾール-1-イル] メチル] -1 H-インドール-2-イ
 ル] メタンアミン
 N- (シクロブチルメチル) -1- [6- [[4- (1 H-インダゾール-4-イル) イ
 ミダゾール-1-イル] メチル] -1 H-インドール-2-イル] メタンアミン
 N- (シクロブチルメチル) -1- [6- [[3- (1 H-インダゾール-4-イル) -
 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] メチル] -1 H-インドール-2-イル] メ
 タンアミン
 N- [[2- (2-アザスピロ [3. 3] ヘプタネアン-2-イルメチル) -1 H-イン
 ドール-6-イル] メチル] -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カル
 ボキサミド 10
 N- [[2- [(ベンジルアミノ) メチル] -1 H-インドール-6-イル] メチル] -
 4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド
 N- [[2- (3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イルメチル) -1 H-イ
 ンドール-6-イル] メチル] -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カ
 ルボキサミド
 N- [[2- [[シクロブチルメチル (メチル) アミノ] メチル] -1 H-インドール-
 6-イル] メチル] -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミ
 ド 20
 N- [[2- [(シクロブチルメチルアミノ) メチル] -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピ
 リジン-6-イル] メチル] -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カル
 ボキサミド
 N- [(2- { [(シクロブチルメチル) アミノ] メチル} -1 H-1, 3-ベンゾジア
 ザール-6-イル) メチル] -4-オキソ-4 H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2
 -カルボキサミド
 N- [(2- { [(ブタ-2-イン-1-イル) アミノ] メチル} -1 H-インドール-
 6-イル) メチル] -4-オキソ-4 H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボ
 キキサミド
 N- [(2- { [(3-シクロプロピルプロパ-2-イン-1-イル) アミノ] メチル} -
 1 H-インドール-6-イル) メチル] -4-オキソ-4 H-ピリド [1, 2-a] ピ
 リミジン-2-カルボキサミド 30
 N- ({2- [({ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル} アミノ) メチル] -1
 H-インドール-6-イル} メチル) -4-オキソ-4 H-ピリド [1, 2-a] ピリミ
 ジン-2-カルボキサミド
 N- [(2- { [({ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-1-イル} メチル) アミノ] メ
 チル} -1 H-インドール-6-イル) メチル] -4-オキソ-4 H-ピリド [1, 2-
 a] ピリミジン-2-カルボキサミド
 N- [(2- { [({3-メチルビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル} メチル)
 アミノ] メチル} -1 H-インドール-6-イル) メチル] -4-オキソ-4 H-ピリド 40
 [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド
 N- ({2- [(3-メチルアゼチジン-1-イル) メチル] -1 H-インドール-6-
 イル} メチル) -4-オキソ-4 H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサ
 ミド
 N- ({2- [(3-フルオロアゼチジン-1-イル) メチル] -1 H-インドール-6-
 イル} メチル) -4-オキソ-4 H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサ
 ミド
 N- ({2- [(アゼチジン-1-イル) メチル] -1 H-インドール-6-イル} メチ
 ル) -4-オキソ-4 H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド
 N- { [2- ({2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル} メチル) -1 H-イン 50

ドール-6-イル}メチル}-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

N-({2-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-6-イル}メチル)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

N-({2-[(3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-6-イル}メチル)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

4-オキソ-N-[(2-{[3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

10

N-[(2-{[3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

N-({2-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-6-イル}メチル)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

N-[(2-{[3-(tert-ブトキシ)アゼチジン-1-イル]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

20

4-オキソ-N-[(2-{[3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

N-({2-[(3-エトキシアゼチジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-6-イル}メチル)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

N-{[2-({2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル}メチル)-1H-インドール-6-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

N-({2-[(2-メチルアゼチジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-6-イル}メチル)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

30

N-({2-[(3, 3-ジメチルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-6-イル}メチル)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

N-{[2-({6-フルオロ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタネアン-2-イル}メチル)-1H-インドール-6-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

N-{[2-({6, 6-ジフルオロ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタネアン-2-イル}メチル)-1H-インドール-6-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

40

N-({2-[(3-シクロブチルアゼチジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-6-イル}メチル)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

N-({2-[(3-シクロプロピルアゼチジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-6-イル}メチル)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

N-({2-[(3-tert-ブチルアゼチジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-6-イル}メチル)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

50

- N-[(2-{[(1-tert-ブチルシクロプロピル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-{[2-{[(3-メチルシクロブチル)メチル]アミノ}メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- 4-オキソ-N-[(2-{[(2,3,3-トリメチルブタン-2-イル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-[(2-{[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド 10
- N-({2-[(3,3-ジエチルアゼチジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-6-イル}メチル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- 4-オキソ-N-[(2-{[(ペンタ-3-イン-1-イル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-{[2-({6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル}メチル)-1H-インドール-6-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド 20
- N-({2-[(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-6-イル}メチル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-{[2-({オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル}メチル)-1H-インドール-6-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-{[2-({5-アザスピロ[2.4]ヘプタネアン-5-イル}メチル)-1H-インドール-6-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド 30
- N-[(2-{[(3-メトキシビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル]アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- 4-オキソ-N-[(2-{[(スピロ[2.2]ペンタン-1-イル)メチル]アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- 4-オキソ-N-({2-[(スピロ[2.3]ヘキサン-1-イル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-[(2-{[(3-シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル]アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド 40
- N-{[2-({1-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル}メチル)-1H-インドール-6-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-{[2-({2-アザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-[(2-{[(1-メチルシクロペンチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボ 50

キサミド

N - { [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル } - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - [(2 - { [(1 - シクロブチルシクロプロピル) アミノ] メチル } - 1 H - インドール - 6 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - { [2 - ({ [(1 - メチルシクロブチル) メチル] アミノ } メチル) - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル } - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

4 - オキソ - N - [(2 - { [({ スピロ [2 . 3] ヘキサ - 5 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 1 H - インドール - 6 - イル) メチル] - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - ({ 2 - [({ [3 - (フルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル] メチル } アミノ) メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル } メチル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - [(2 - { [(1 - { 3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル } エチル) アミノ] メチル } - 1 H - インドール - 6 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - ({ 2 - [(t e r t - ブチルアミノ) メチル] - 1 H - インドール - 6 - イル } メチル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

4 - (1 - { [2 - ({ 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタネアン - 2 - イル } メチル) - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル } - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール

N - { [2 - (2 - { 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタネアン - 2 - イル } エチル) - 1 H - インドール - 6 - イル] メチル } - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

({ 3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル } メチル) ({ 6 - [(4 - { イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル } - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] - 1 H - インドール - 2 - イル } メチル) アミン

N - [(2 - { [({ 3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 1 H - インドール - 6 - イル) メチル] - 5 - オキソ - 5 H - [1 , 3] チアゾロ [3 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボキサミド

N - [(2 - { [({ ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - [(2 - { [({ 3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - [(2 - { [(シクロブチルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - [(2 - { [({ 3 - メチルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - [(2 - { [(シクロブチルメチル) アミノ] メチル } - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - [(2 - { [({ ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル } メチル) アミノ] メチル } - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

10

20

30

40

50

- N-[(2-{[(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル]アミノ}メチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- N-[(2-{[(シクロブチルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4-オキソ-4H,6H,7H,8H,9H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド
- (シクロブチルメチル)(6-[(4-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1H-インドール-2-イル)メチル)アミン
- (シクロブチルメチル)(6-[(4-{イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル]-1H-インドール-2-イル)メチル)アミン 10
- N-[(2-{[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- N-[(2-{[(シクロブチルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- (シクロブチルメチル)(6-[(4-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル]-1H-インドール-2-イル)メチル)アミン
- N-[[2-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタネアン-2-イルメチル)-1H-インドール-6-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド 20
- N-[(3-フルオロ-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル)メチル]-1-[6-[(4-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イルトリアゾール-1-イル)メチル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]メタンアミン
- (シクロブチルメチル)[(6-{[1-(1H-インダゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メチル}-1H-インドール-2-イル)メチル]アミン
- [(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル][(6-{[1-(1H-インダゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メチル}-1H-インドール-2-イル)メチル]アミン 30
- (シクロブチルメチル)[(6-{[1-(イソキノリン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メチル}-1H-インドール-2-イル)メチル]アミン
- (シクロブチルメチル)(6-[(1-{イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]-1H-インドール-2-イル)メチル)アミン
- 3-[1-({2-[(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル)メチル]アミノ}メチル)-1H-インドール-6-イル]メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-5-メトキシ-2-ピリジンカルボニトリル;
- 3-[1-({2-[(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル)メチル]アミノ}メチル)-1H-インドール-6-イル]メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-5-メトキシ-2-ピリジンカルボニトリル; 40
- 5-メトキシ-3-[1-({2-[(3-メチルビシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル)メチル]アミノ}メチル)-1H-インドール-6-イル]メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-2-ピリジンカルボニトリル;
- 3-{1-[(2-{[(シクロブチルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-5-メトキシ-2-ピリジンカルボニトリル};
- 3-{1-[(2-{(6-アザ-6-スピロ[3.4]オクチル)メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-5-メ 50

トキシ-2-ピリジンカルボニトリル；

3-[1-({2-[(4, 4-ジメチル-1-ピペリジル) メチル] -1H-インドール-6-イル} メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] -5-メトキシ-2-ピリジンカルボニトリル；

N-((2-((6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) メチル) -1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-6-イル) メチル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキサミド

3-(1-((2-((シクロブチルメチル) アミノ) メチル) -1H-インドール-6-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] -5-フルオロピコリノニトリル

1-シクロブチル-N-((6-((4-(5-メトキシピリジン-3-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -1H-インドール-2-イル) メチル) メタンアミン；

5-クロロ-3-(1-((2-((シクロブチルメチル) アミノ) メチル) -1H-インドール-6-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] ピコリノニトリル；

2-((6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) メチル) -6-((4-(イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン；

3-[1-({2-[({ (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタ-1-イル) メチル} アミノ) メチル] -1H-インドール-6-イル} メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] -5-メトキシ-2-ピリジンカルボニトリル；

3-[1-({2-[({ (3-フルオロビシクロ [1. 1. 1] ペンタ-1-イル) メチル} アミノ) メチル] -1H-インドール-6-イル} メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] -5-メトキシ-2-ピリジンカルボニトリル；

5-メトキシ-3-[1-({2-[({ (3-メチルビシクロ [1. 1. 1] ペンタ-1-イル) メチル} アミノ) メチル] -1H-インドール-6-イル} メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] -2-ピリジンカルボニトリル；

3-{1-[(2-{ [(シクロブチルメチル) アミノ] メチル} -1H-インドール-6-イル) メチル] -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル} -5-メトキシ-2-ピリジンカルボニトリル；

3-{1-[(2-{ (6-アザ-6-スピロ [3. 4] オクチル) メチル} -1H-インドール-6-イル) メチル] -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル} -5-メトキシ-2-ピリジンカルボニトリル；および

3-[1-({2-[(4, 4-ジメチル-1-ピペリジル) メチル] -1H-インドール-6-イル} メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] -5-メトキシ-2-ピリジンカルボニトリル。

【0101】

(v) 具体的な化合物STM3006、STM3480およびSTM3675

国際公開第2020/050898号に開示される、上に定義される式Iの1つの特定の化合物は、6-ブromo-4-[1-({6-[(4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル} メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] -1H-インダゾールであり、以下に示される構造

10

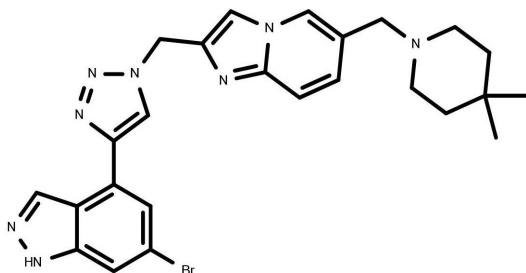
20

30

40

50

【化 1 5】



10

を有する、STM3006である。

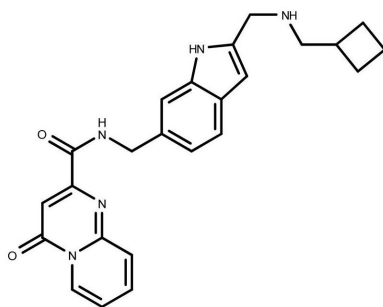
【0102】

上に定義される式II、VIおよびVIIの2つの特定の化合物はSTM3480およびSTM3675である。

【0103】

STM3480は、以下に示される構造：

【化 1 6】



20

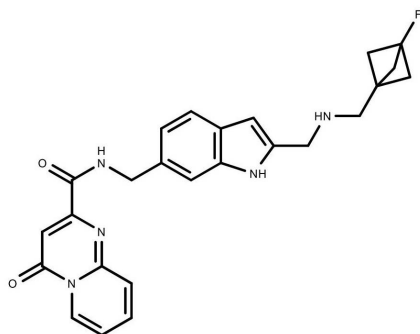
を有する、N-[(2-{[(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル]アミノ}メチル)-1H-インドール-6-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミドである。

【0104】

30

STM3675は、N-[(2-{[(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル]アミノ}メチル)-1H-インドール-6-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミドであり、また、その構造は、以下：

【化 1 7】



40

に示される。

【0105】

本発明の併用療法で使用されるMETTL3阻害剤はあらゆるMETTL3阻害剤であり得る。

【0106】

50

特定の実施形態では、M E T T L 3 阻害剤が、本明細書に定義される式 I、I I、V I もしくは V I I の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0107】

別の実施形態では、M E T T L 3 阻害剤が、上記のリスト 1 および／もしくはリスト 2 に列挙される具体的な化合物のうちのいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩である。

【0108】

別の実施形態では、M E T T L 3 阻害剤が、上で特定される具体的な化合物 S T M 3 0 0 6、S T M 3 4 8 0 もしくは S T M 3 6 7 5 のうちのいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩である。

【0109】

特定の実施形態では、M E T T L 3 阻害剤が、上で特定される S T M 3 4 8 0 またはその薬学的に許容される塩である。

【0110】

< 1. 本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤とがん免疫薬（例えば、免疫チェックポイント阻害剤）の組合せ >

本発明の一態様は、M E T T L 3 阻害剤化合物、S T M 3 4 8 0 が免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用するのに特に適しているという認識の中に存在する（実施例 1 および 2 参照）。

【0111】

免疫チェックポイント阻害剤は、一部のがん患者で大いに有望であった抗がん剤のクラスである。免疫チェックポイントの阻害（例えば、C T L A 4、L A G 3、P D 1 または P D - L 1 阻害剤）により、腫瘍に対する免疫応答が強化される。しかしながら、一部のがんは、免疫チェックポイント阻害剤療法単独には十分によく反応しないので、改善された処置戦略が必要である。

【0112】

本発明者らは、驚くべきことに、M E T T L 3 阻害剤化合物 S T M 3 4 8 0 が免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を有意に増強することができることを発見した。ある実施形態では、M E T T L 3 阻害剤化合物 S T M 3 4 8 0 が、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を相乗的に増強し（逆もまた同様である）、それによって、腫瘍を併用療法により感受性にする（すなわち、観察される治療効果が、個別の 2 種の薬剤の相加効果よりも大きい）。

【0113】

よって、本発明の併用処置は、がん患者、特に M E T T L 3 阻害剤または免疫チェックポイント阻害剤単独による治療には十分に反応しないがん患者においてより優れた治療成績を提供する可能性を有する。

【0114】

一態様では、本発明は、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤（例えば、S T M 3 4 8 0）またはその薬学的に許容される塩と免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩を含む組合せを提供する。

【0115】

別の態様では、本発明は、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤（例えば、S T M 3 4 8 0）またはその薬学的に許容される塩と免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩の組合せを含む医薬品を提供する。

【0116】

一実施形態では、医薬品が、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤（例えば、S T M 3 4 8 0）またはその薬学的に許容される塩と免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩の別個の製剤を含むキットオブパーツを含み得る。本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤（例えば、S T M 3 4 8 0）またはその薬学的に許容される塩と免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩の別個の製剤は、順次に

10

20

30

40

50

、別々におよび／または同時に投与され得る。

【0117】

別の実施形態では、上記医薬品は、

本明細書に定義されるMETTL3阻害剤（例えば、STM3480）またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と合わせて含む第1の容器と；

免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と合わせて含む第2の容器と；

前記第1の容器および第2の容器を含有するための容器手段とを含むキットオブパーツである。

10

【0118】

一実施形態では、上記医薬品は、1つまたは複数の単位剤形（例えば、バイアル、錠剤またはプリスターパック内のカプセル剤）を含み得る。一実施形態では、各単位用量が、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤（例えば、STM3480）化合物および免疫チェックポイント阻害剤から選択されるただ1つの薬剤を含む。別の実施形態では、単位剤形が、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤（例えば、STM3480）化合物と免疫チェックポイント阻害剤の両方を含む。

【0119】

一実施形態では、医薬品またはキットオブパーツは、投与レジメンの遵守を促進するための手段、例えば組合せの投与の仕方を詳述する説明書をさらに含む。

20

【0120】

一実施形態では、医薬品またはキットオブパーツは、本明細書に定義される組合せをがんの処置に使用することができることを示す説明書をさらに含む。

【0121】

一実施形態では、医薬品が医薬組成物である。

【0122】

<免疫チェックポイント阻害剤>

あらゆる免疫チェックポイント阻害剤が、本明細書に定義される併用療法で使用され得る。

【0123】

一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤が、PD1、PD-L1阻害剤、LAG3阻害剤およびCTLA-4阻害剤から選択される。特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤がPD1またはPD-L1阻害剤である。

30

【0124】

PD-1は、T細胞上に存在する細胞表面受容体タンパク質である。PD-1は、T細胞炎症活性を抑制することによって、免疫系を下方制御し、自己寛容を促進するのに重要な役割を果たす。PD-1タンパク質は、リンパ節において抗原特異的T細胞のアポトーシス（プログラム細胞死）を促進しながら、同時に制御性T細胞（抗炎症抑制性T細胞）のアポトーシスを減少させる二重機序を通して自己免疫から保護する免疫チェックポイントである。

40

【0125】

したがって、PD-1は免疫系を阻害する。これにより、自己免疫疾患が予防されるが、免疫系ががん細胞を殺傷するのを妨げるおそれもある。

【0126】

PD1は、2つのリガンド、PD-L1およびPD-L2に結合する。PD-L1は、いくつかのがんで高度に発現されるので、特に興味深く、したがって、がん免疫回避におけるPD1の役割は十分に確立されている。免疫系を高める、PD-1を標的化するモノクローナル抗体が、がんを処置するために開発されている。多くの腫瘍細胞は、免疫抑制性PD-1リガンドであるPD-L1を発現する；PD-1とPD-L1との間の相互作用を阻害することにより、インビトロでT細胞応答を増強し、前臨床抗腫瘍活性を媒介す

50

ることができる。これは免疫チェックポイント阻害として知られている。

【0127】

PD-1を標的化する薬物の例としては、ペンブロリズマブ（Keytruda）およびニボルマブ（Opdivo）が挙げられる。これらの薬物は、皮膚黒色腫、非小細胞肺癌、腎臓がん、膀胱がん、頭頸部がん、およびホジキンリンパ腫を含む数種類のがんの処置に有効であることが示されている。これらはまた、多くの他の種類のがんに対する使用についても研究されている。開発中の薬物の例としては、BMS-936559（Bristol Myers Squibb）、MGA012（MacroGenics）およびMEDI-0680（MedImmune）が挙げられる。

【0128】

PD-L1を阻害する薬物の例としては、アテゾリズマブ（Tecentriq）、アベルマブ（Bavencio）およびデュルバルマブ（Imfinzi）が挙げられる。これらの薬物も、膀胱がん、非小細胞肺癌およびメルケル細胞皮膚がん（メルケル細胞がん）を含む様々な種類のがんの処置に有益であることが示されている。これらもまた、他の種類のがんに対する使用について研究されている。

【0129】

LAG3阻害剤の例としては、BMS-986016／レマトリマブ、TSR-033、REGN3767、MGD013（PD-1およびLAG-3に結合する二重特異性DART）、GSK2831781およびLAG525が挙げられる。

【0130】

CTLA-4阻害剤の例としては、MDX-010／イピリムマブ、AGEN1884およびCP-675, 206／トレメリマブが挙げられる。

【0131】

一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤が、BMS-986016／レマトリマブ、TSR-033、REGN3767、MGD013（PD-1およびLAG-3に結合する二重特異性DART）、GSK2831781、LAG525、MDX-010／イピリムマブ、AGEN1884およびCP-675, 206／トレメリマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブおよびデュルバルマブ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0132】

別の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤が、BMS-986016／レマトリマブ、MDX-010／イピリムマブ、CP-675, 206／トレメリマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0133】

別の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブおよびデュルバルマブ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0134】

別の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブおよびデュルバルマブ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0135】

別の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤が、ペンブロリズマブおよびアベルマブ、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0136】

<治療用途>

よって、本発明は、一態様では、免疫増感剤として使用するための、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0137】

10

20

30

40

50

本発明はまた、免疫増感剤として使用するための医薬の製造における、本明細書に定義されるM E T T L 3阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0138】

本発明はまた、がん免疫薬または療法（例えば、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、P D 1、P D - L 1阻害剤、L A G 3、C T L A - 4、T I G I T、T I M 3もしくはV I S T A阻害剤）、S T I N Gアゴニスト、T L Rアゴニスト、抗C D 1 3 7抗体、C D 2 8抗体、O X 4 0刺激剤、C D 4 0抗体、I C O Sアゴニスト、G I T Rアゴニスト、A 2 A Rアンタゴニスト、二重特異性T細胞エンゲージャー（B i T E）、腫瘍溶解性ウイルス、がんワクチン、および／またはC A R - T細胞療法）と組み合わせて投与される、がんの処置に使用するための、本明細書に定義されるM E T T L 3阻害剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

10

【0139】

本発明はまた、がんの処置に使用するための医薬の製造における、本明細書に定義されるM E T T L 3阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用であって、本明細書に定義されるM E T T L 3阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、がん免疫薬または療法（例えば、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、P D 1、P D - L 1阻害剤、L A G 3、C T L A - 4、T I G I T、T I M 3もしくはV I S T A阻害剤）、S T I N Gアゴニスト、T L Rアゴニスト、抗C D 1 3 7抗体、C D 2 8抗体、O X 4 0刺激剤、C D 4 0抗体、I C O Sアゴニスト、G I T Rアゴニスト、A 2 A Rアンタゴニスト、二重特異性T細胞エンゲージャー（B i T E）、腫瘍溶解性ウイルス、がんワクチン、および／またはC A R - T細胞療法）と組み合わせて投与される、使用に関する。

20

【0140】

本発明はまた、がんを処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義されるM E T T L 3阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、がん免疫薬または療法（例えば、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、P D 1、P D - L 1阻害剤、L A G 3、C T L A - 4、T I G I T、T I M 3もしくはV I S T A阻害剤）、S T I N Gアゴニスト、T L Rアゴニスト、抗C D 1 3 7抗体、C D 2 8抗体、O X 4 0刺激剤、C D 4 0抗体、I C O Sアゴニスト、G I T Rアゴニスト、A 2 A Rアンタゴニスト、二重特異性T細胞エンゲージャー（B i T E）、腫瘍溶解性ウイルス、がんワクチン、および／またはC A R - T細胞療法）と組み合わせて患者に投与するステップを含む方法に関する。

30

【0141】

適切には、本明細書に定義されるM E T T L 3阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、がん免疫薬または療法（例えば、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、P D 1、P D - L 1阻害剤、L A G 3、C T L A - 4、T I G I T、T I M 3もしくはV I S T A阻害剤）、S T I N Gアゴニスト、T L Rアゴニスト、抗C D 1 3 7抗体、C D 2 8抗体、O X 4 0刺激剤、C D 4 0抗体、I C O Sアゴニスト、G I T Rアゴニスト、A 2 A Rアンタゴニスト、二重特異性T細胞エンゲージャー（B i T E）、腫瘍溶解性ウイルス、がんワクチン、および／またはC A R - T細胞療法）と同時に、順次にまたは別々に投与される。

40

【0142】

適切には、がん免疫薬は免疫チェックポイント阻害剤（例えば、P D 1、P D - L 1阻害剤、L A G 3またはC T L A - 4阻害剤）である。

【0143】

別の態様では、本発明は、治療に使用するための、本明細書に定義される組合せ、または本明細書に定義される医薬品、または本明細書に定義される医薬組成物に関する。

【0144】

別の態様では、本発明は、がんの処置に使用するための、本明細書に定義される組合せ、または本明細書に定義される医薬品、または本明細書に定義される医薬組成物に関する。

【0145】

50

別の態様では、本発明は、がんを処置するための医薬の製造における、本明細書に定義される組合せの使用に関する。

【0146】

別の態様では、本発明は、それを必要とする対象のがんを処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される組合せを前記対象に投与するステップを含む方法に関する。

【0147】

別の態様では、本発明は、腫瘍に対する免疫応答を増強する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される組合せを、このような処置を必要とする患者に投与するステップを含む方法に関する。

【0148】

別の態様では、本発明は、免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、がんの処置に使用するための、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0149】

別の態様では、本発明は、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、がんの処置に使用するための、免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0150】

別の態様では、本発明は、がんを処置するための医薬の製造における、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬は、免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、使用に関する。

【0151】

別の態様では、本発明は、がんを処置するための医薬の製造における、免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬は、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、使用に関する。

【0152】

別の態様では、本発明は、がんを処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩と免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩と免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、互いに順次に、別々にまたは同時に投与される、方法に関する。

【0153】

別の態様では、本発明は、がんを処置する、または免疫チェックポイント阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩の効果を増強する方法であって、治療有効量の免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、このような処置を必要とする患者に、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩と別々に、順次にまたは同時に投与するステップを含む方法に関する。

【0154】

別の態様では、本発明は、がんを処置するまたは本明細書に定義されるMETTL3阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩の効果を増強する方法であって、治療有効量の本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、このような処置を必要とする患者に、免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩と別々に、順次にまたは同時に投与するステップを含む方法に関する。

【0155】

別の態様では、本発明は、腫瘍に対する免疫応答を増強する方法であって、治療有効量の本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩と免疫チェ

10

20

30

40

50

ックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、このような処置を必要とする患者に投与するステップを含み、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩と免疫チェックポイント阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、互いに順次に、別々にまたは同時に投与される、方法に関する。

【0156】

「がん」という用語は、インビトロであれインビボであれ、不必要な、制御されていない、および異常な悪性細胞増殖を指すために本明細書で使用される。この用語は、良性、前悪性および悪性細胞増殖を含む。それだけに限らないが、肺、結腸、乳房、卵巣、前立腺、肝臓、脾臓、脳、膀胱、腎臓、骨、神経および皮膚を含むあらゆる種類の細胞が処置され得る。

10

【0157】

本発明の併用療法の抗増殖効果は、ヒトがんの処置において特定の用途を有する。特に、本発明の併用療法は、METTL3および／または免疫チェックポイント活性が関係しているあらゆるヒトがんの処置に有用となる。これには、METTL3阻害剤または免疫チェックポイント阻害剤のいずれか単独を含む治療に不応答性であったあらゆるがんが含まれる。

【0158】

本発明のある実施形態では、本発明の併用療法の抗腫瘍効果が、それだけに限らないが、白血病、例えば急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、血液悪性腫瘍またはリンパ腫などの非固形腫瘍、ならびにまた黒色腫、非小細胞肺癌、神経膠腫、肝細胞（肝臓）がん、神経膠芽腫、甲状腺がん、胆管がん、骨がん、胃がん、脳／CNSがん、頭頸部がん、肝がん、胃がん、前立腺がん、乳がん、腎がん、精巣がん、卵巣がん、皮膚がん、子宮頸がん、肺がん、筋がん、神経がん、食道がん、膀胱がん、肺がん、子宮がん、外陰がん、子宮内膜がん、腎臓がん、結腸直腸がん、脾臓がん、胸膜／腹膜がん、唾液腺がん、および類上皮腫および血液悪性腫瘍などの固形腫瘍およびその転移を含む広範囲のがんの処置および／または予防において特定の用途を有する。

20

【0159】

適切には、がんは固形腫瘍である。

【0160】

一実施形態では、がんが、肺がん、結腸がん、直腸がん、乳がん、卵巣がん、膀胱がん、腎臓がん、前立腺がん、肝臓がん、脾臓がん、脳がん、骨がん、血液がんおよび皮膚がんから選択される。

30

【0161】

一実施形態では、がんがヒトがんである。適切には、ヒトがんが、肺がん、結腸がん、乳がん、卵巣がん、膀胱がん、腎臓がん、前立腺がん、肝臓がん、脾臓がん、脳がん、骨がん、血液がんおよび皮膚がんから選択される。一実施形態では、ヒトがんが、神経膠芽腫、肺がん、乳がん、腎細胞がんおよびホジキンリンパ腫から選択される。

【0162】

抗がん効果は、それだけに限らないが、抗腫瘍免疫応答の促進、細胞増殖の調節、血管新生（新たな血管の形成）の阻害、転移（その起源からの腫瘍の拡散）の阻害、浸潤（腫瘍細胞の隣接正常構造へのもしくは器官内への拡散）の阻害、またはアポトーシス（プログラム細胞死）の促進を含む1つまたは複数の機序を通して生じ得る。

40

【0163】

上に示されるように、免疫チェックポイント阻害剤は本明細書の実施形態のいずれかに定義されるあらゆる免疫チェックポイント阻害剤であり得、METTL3阻害剤はあらゆる公知のMETTL3阻害剤であり得る。

【0164】

一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤が、BMS-986016／レマトリマブ、TSR-033、REGN3767、MGDO13（PD-1およびLAG-3に結合する二重特異性DART）、GSK2831781、LAG525、MDX-010／

50

イピリムマブ、AGEN1884、およびCP-675, 206／トレメリムマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブおよびデュルバルマブ、またはその薬学的に許容される塩から選択され；METTL3阻害剤が本明細書に定義される通りである。

【0165】

別の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤が、BMS-986016／レマトリマブ、MDX-010／イピリムマブ、CP-675, 206／トレメリムマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブ、またはその薬学的に許容される塩から選択され；METTL3阻害剤が、本明細書に定義される、STM3006、STM3480もしくはSTM3675、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

10

【0166】

別の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブおよびデュルバルマブ、またはその薬学的に許容される塩から選択され；METTL3阻害剤が、本明細書に定義される、STM3006、STM3480もしくはSTM3675、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0167】

適切には、METTL3阻害剤はSTM3480である。

【0168】

<2. METTL3阻害剤とBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）の組合せ>

20

本発明の一態様は、METTL3阻害剤化合物、STM3480、STM3006およびSTM3675が、BCL2阻害剤（ベネトクラクス）と組み合わせて投与されると、効力の相乗的増加をもたらしたという認識の中に存在する（実施例3参照）。

【0169】

よって、METTL3阻害剤の投与により、BCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）療法の抗腫瘍効果が相乗的に強化され、逆もまた同様である。したがって、METTL3阻害剤とBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）の組合せは、BCL2阻害剤療法が有益である疾患または病状に有望な治療（例えば、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）および骨髄異形成症候群（MDS）を含むがんの処置）を提供する。

30

【0170】

本発明の併用処置は、がん患者、特にMETTL3阻害剤またはBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）単独での治療に十分に応答しないがん患者においてより優れた治療成績を提供する可能性を有する。

【0171】

一態様では、本発明は、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤（例えば、STM3480、STM3006およびSTM3675）またはその薬学的に許容される塩とBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩を含む組合せを提供する。

【0172】

別の態様では、本発明は、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤（例えば、STM3480、STM3006およびSTM3675）またはその薬学的に許容される塩とBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩の組合せを含む医薬品を提供する。

40

【0173】

一実施形態では、医薬品が、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤（例えば、STM3480、STM3006およびSTM3675）またはその薬学的に許容される塩とBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩の別個の製剤を含むキットオブパーツを含み得る。本明細書に定義されるMETTL3阻害剤（例えば、STM3480、STM3006およびSTM3675）またはその薬学的に許容さ

50

れる塩と B C L 2 阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩の別個の製剤は、順次に、別々におよび／または同時に投与され得る。

【0174】

別の実施形態では、医薬品が、

本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤（例えば、S T M 3 4 8 0、S T M 3 0 0 6 および S T M 3 6 7 5）またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と合わせて含む第 1 の容器と；

B C L 2 阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と合わせて含む第 2 の容器と；

前記第 1 の容器および第 2 の容器を含有するための容器手段とを含むキットオブパーツである。

10

【0175】

一実施形態では、医薬品が、1 つまたは複数の単位剤形（例えば、バイアル、錠剤またはブリスターパック内のカプセル剤）を含み得る。一実施形態では、各単位用量が、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤（例えば、S T M 3 4 8 0、S T M 3 0 0 6 および S T M 3 6 7 5）化合物および B C L 2 阻害剤（例えば、ベネトクラクス）から選択されるただ 1 つの薬剤を含む。別の実施形態では、単位剤形が、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤（例えば、S T M 3 4 8 0、S T M 3 0 0 6 および S T M 3 6 7 5）化合物と B C L 2 阻害剤（例えば、ベネトクラクス）の両方を含む。

【0176】

一実施形態では、医薬品またはキットオブパーツが、投与レジメンの遵守を促進するための手段、例えば組合せの投与の仕方を詳述する説明書をさらに含む。

【0177】

一実施形態では、医薬品またはキットオブパーツが、本明細書に定義される組合せをがんの処置に使用することができることを示す説明書をさらに含む。

【0178】

一実施形態では、医薬品が医薬組成物である。

【0179】

< B C L 2 阻害剤 >

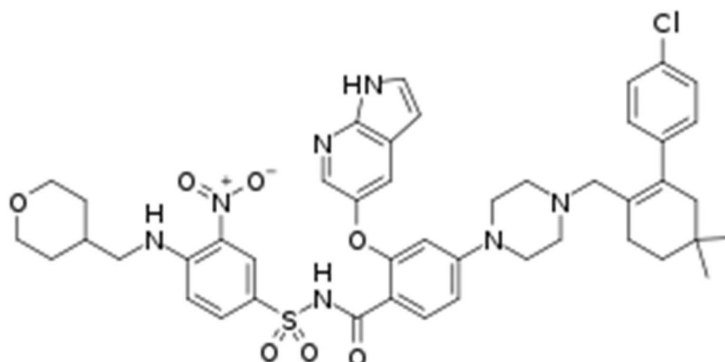
治療用途に承認されたあらゆる適切な B C L 2 阻害剤が、本発明のこの併用療法で使用され得る。

30

【0180】

適切には、B C L 2 阻害剤はベネトクラクスまたはその薬学的に許容される塩である。ベネトクラクスの化学名は、4 - { 4 - [(4 ' - クロロ - 5 , 5 - ジメチル [3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ [1 , 1 ' - ビフェニル]] - 2 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } - N - (3 - ニトロ - 4 - { [(オキサ - 4 - イル) メチル] アミノ } ベンゼン - 1 - スルホニル) - 2 - [(1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ] ベンズアミドであり、その化学構造は以下：

【化 1 8】



40

50

に示される。

【0181】

<治療用途>

本発明はまた、BCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）と組み合わせて投与される、BCL2阻害剤療法が有益である疾患または病状の処置（例えば、がんの処置）に使用するための、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0182】

本発明はまた、BCL2阻害剤療法が有益である疾患または病状の処置（例えば、がんの処置）に使用するための医薬の製造における、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用であって、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩はBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）と組み合わせて投与される、使用に関する。

10

【0183】

本発明はまた、BCL2阻害剤療法が有益である疾患または病状を処置する（例えば、がんの処置）方法であって、治療有効量の本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩をBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）と組み合わせて患者に投与するステップを含む方法に関する。

【0184】

適切には、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、BCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）療法と同時に、順次にまたは別々に投与される。

20

【0185】

一態様では、本発明は、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩とBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩を含む組合せに関する。

【0186】

別の態様では、本発明は、上に定義される組合せを含む医薬品に関する。

【0187】

別の態様では、本発明は、上に定義される組合せと、1または複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

30

【0188】

別の態様では、本発明は、治療に使用するための、上に定義される組合せ、または上に定義される医薬品、または上に定義される医薬組成物に関する。

【0189】

別の態様では、本発明は、BCL2阻害剤療法が有益である疾患または病状の処置（例えば、がんの処置）に使用するための、本明細書に定義される組合せ、または上に定義される医薬品、または上に定義される医薬組成物に関する。

【0190】

別の態様では、本発明は、BCL2阻害剤療法が有益である疾患または病状を処置する（例えば、がんの処置）ための医薬の製造における、上に定義される組合せの使用に関する。

40

【0191】

別の態様では、本発明は、それを必要とする対象のBCL2阻害剤療法が有益である疾患または病状を処置する（例えば、がんの処置）方法であって、治療有効量の上に定義される組合せを前記対象に投与するステップを含む方法に関する。

【0192】

別の態様では、本発明は、BCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、がんの処置に使用するための、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩

50

に関する。

【0193】

別の態様では、本発明は、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、がんの処置に使用するための、BCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0194】

別の態様では、本発明は、がんを処置するための医薬の製造における、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬はBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、使用に関する。

10

【0195】

別の態様では、本発明は、がんを処置するための医薬の製造における、BCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬は本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、使用に関する。

【0196】

別の態様では、本発明は、がんを処置する方法であって、治療有効量のMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩とBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩とBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩は、互いに順次に、別々にまたは同時に投与される、方法に関する。

20

【0197】

別の態様では、本発明は、がんを処置するまたはBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）もしくはその薬学的に許容される塩の効果を増強する方法であって、治療有効量のBCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩を、このような処置を必要とする患者に、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩と別々に、順次にまたは同時に投与するステップを含む方法に関する。

【0198】

別の態様では、本発明は、がんを処置するまたは本明細書に定義されるMETTL3阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩の効果を増強する方法であって、治療有効量のMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、このような処置を必要とする患者に、BCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）またはその薬学的に許容される塩と別々に、順次にまたは同時に投与するステップを含む方法に関する。

30

【0199】

本発明の併用療法の抗増殖効果は、ヒトがんの処置において特定の用途を有する。特に、本発明の併用療法は、METTL3および／またはBCL2活性が関係しているあらゆるヒトがんを処置するのに有用となる。これには、METTL3阻害剤またはBCL2阻害剤のいずれか単独を含む治療に不応答性であったあらゆるがんが含まれる。

40

【0200】

適切には、がんは、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）および骨髄異形成症候群（MDS）から選択される。

【0201】

ある実施形態では、本発明のこの併用療法が、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）の処置に適している。

【0202】

抗がん効果は、それだけに限らないが、抗腫瘍免疫応答の促進、細胞増殖の調節、血管新生（新たな血管の形成）の阻害、転移（その起源からの腫瘍の拡散）の阻害、浸潤（腫瘍細胞の隣接正常構造へのもしくは器官内への拡散）の阻害、またはアポトーシス（プロ

50

グラム細胞死)の促進を含む1つまたは複数の機序を通して生じ得る。

【0203】

上に示されるように、BCL2阻害剤はあらゆるBCL2阻害剤であり得、METTL3阻害剤はあらゆる公知のMETTL3阻害剤であり得る。

【0204】

一実施形態では、BCL2阻害剤がベネトクラクスまたはその薬学的に許容される塩であり；METTL3阻害剤が本明細書に定義される通りである。

【0205】

一実施形態では、BCL2阻害剤がベネトクラクスまたはその薬学的に許容される塩であり；METTL3阻害剤が、上に定義される式I、II、VIもしくはVIIのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩から選択される。

10

【0206】

一実施形態では、BCL2阻害剤がベネトクラクスまたはその薬学的に許容される塩であり；METTL3阻害剤が、STM3006、STM3480もしくはSTM3675、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0207】

一実施形態では、BCL2阻害剤がベネトクラクスまたはその薬学的に許容される塩であり；METTL3阻害剤がSTM3480またはその薬学的に許容される塩である。

【0208】

<3. METTL3阻害剤とアントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤(例えば、ダウノルビシン)、シタラビン、低メチル化剤(例えば、5-アザシチジン)、FLT3阻害剤(例えば、キザルチニブ)およびデシタビンの組合せ>

20

本発明の一態様は、METTL3阻害剤化合物、STM3480およびSTM3006が、ダウノルビシン、シタラビン、5-アザシチジンおよびキザルチニブと組み合わせて投与されると、Kasumi1またはMOLM-14 AML細胞株において強化された治療効果をもたらしたという認識の中に存在する(実施例4参照)。

【0209】

まとめると、これらのデータは、METTL3阻害剤を投与すると、これらのAML標準治療薬の抗腫瘍効果が強化されることを示唆している。よって、METTL3阻害剤とアントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤(例えば、ダウノルビシン)、シタラビン、低メチル化剤(例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン)および/またはFLT3阻害剤(例えば、キザルチニブ)のいずれかの組合せは、がん(特に、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)および/または骨髄異形成症候群(MDS))の処置に有望な治療を提供する。

30

【0210】

したがって、本発明のこの併用処置は、がん患者、特にMETTL3阻害剤またはアントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤(例えば、ダウノルビシン)、シタラビン、低メチル化剤(例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン)および/またはFLT3阻害剤(例えば、キザルチニブ)での治療に十分に応答しないがん患者においてより優れた治療成績を提供する可能性を有する。

40

【0211】

一態様では、本発明は、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤(例えば、STM3480、STM3006およびSTM3675)またはその薬学的に許容される塩とアントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤(例えば、ダウノルビシン)、シタラビン、低メチル化剤(例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン)および/もしくはFLT3阻害剤(例えば、キザルチニブ)またはその薬学的に許容される塩を含む組合せを提供する。

【0212】

別の態様では、本発明は、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤(例えば、STM3480、STM3006およびSTM3675)またはその薬学的に許容される塩とア

50

ントラサイクリントポイソメラーゼ 2 阻害剤（例えば、ダウノルビシン）、シタラビン、低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）および／もしくは FLT 3 阻害剤（例えば、キザルチニブ）またはその薬学的に許容される塩の組合せを含む医薬品を提供する。

【0213】

一実施形態では、医薬品が、本明細書に定義される METTL 3 阻害剤（例えば、STM3480、STM3006 および STM3675）またはその薬学的に許容される塩とアントラサイクリントポイソメラーゼ 2 阻害剤（例えば、ダウノルビシン）、シタラビン、低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）および／もしくは FLT 3 阻害剤（例えば、キザルチニブ）またはその薬学的に許容される塩の別個の製剤を含むキットオブパーツを含み得る。本明細書に定義される METTL 3 阻害剤とアントラサイクリントポイソメラーゼ 2 阻害剤（例えば、ダウノルビシン）、シタラビン、低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）および／もしくは FLT 3 阻害剤（例えば、キザルチニブ）またはその薬学的に許容される塩の別個の製剤は、順次、別々におよび／または同時に投与され得る。

10

【0214】

別の実施形態では、上記医薬品は、

本明細書に定義される METTL 3 阻害剤（例えば、STM3480、STM3006 および STM3675）またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と合わせて含む第 1 の容器と；

20

アントラサイクリントポイソメラーゼ 2 阻害剤（例えば、ダウノルビシン）、シタラビン、低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）および／もしくは FLT 3 阻害剤（例えば、キザルチニブ）またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と合わせて含む第 2 の容器と；

前記第 1 の容器および第 2 の容器を含有するための容器手段とを含むキットオブパーツである。

【0215】

一実施形態では、上記医薬品は、1 つまたは複数の単位剤形（例えば、バイアル、錠剤またはブリスターパック内のカプセル剤）を含み得る。一実施形態では、各単位用量が、本明細書に定義される METTL 3 阻害剤（例えば、STM3480、STM3006 および STM3675）およびアントラサイクリントポイソメラーゼ 2 阻害剤（例えば、ダウノルビシン）、シタラビン、低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）および／または FLT 3 阻害剤（例えば、キザルチニブ）から選択されるただ 1 つの薬剤を含む。別の実施形態では、単位剤形が、本明細書に定義される METTL 3 阻害剤（例えば、STM3480、STM3006 および STM3675）とアントラサイクリントポイソメラーゼ 2 阻害剤（例えば、ダウノルビシン）、シタラビン、低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）および／または FLT 3 阻害剤（例えば、キザルチニブ）の両方を含む。

30

【0216】

一実施形態では、医薬品またはキットオブパーツは、投与レジメンの遵守を促進するための手段、例えば組合せの投与の仕方を詳述する説明書をさらに含む。

40

【0217】

一実施形態では、医薬品またはキットオブパーツは、本明細書に定義される組合せをがんの処置に使用することができることを示す説明書をさらに含む。

【0218】

一実施形態では、医薬品が医薬組成物である。

【0219】

<アントラサイクリントポイソメラーゼ 2 阻害剤、低メチル化剤および FLT 3 阻害剤> あらゆる適切なアントラサイクリントポイソメラーゼ 2 阻害剤、低メチル化剤および FLT 3 阻害剤が本発明のこの併用療法で使用され得る。

50

【0220】

適切には、アントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤は、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシンまたはイダルビシンから選択される。最も適切には、アントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤はダウノルビシンおよびドキソルビシンから選択される。ある実施形態では、アントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤がダウノルビシンである。

【0221】

適切には、低メチル化剤は5-アザシチジンまたはデシタビンから選択される。ある実施形態では、低メチル化剤が5-アザシチジンである。別の実施形態では、低メチル化剤がデシタビンである。

10

【0222】

適切には、FLT3阻害剤は、ソラフェニブ、レスタウルチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブ、クレノラニブまたはギルテリチニブから選択される。より適切には、FLT3阻害剤は、ミドスタウリン、キザルチニブまたはギルテリチニブから選択される。ある実施形態では、FLT3阻害剤がミドスタウリンである。別の実施形態では、FLT3阻害剤がキザルチニブである。別の実施形態では、FLT3阻害剤がギルテリチニブである。

【0223】

<治療用途>

本発明はまた、

20

(i) アントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）；

(ii) シタラビン；

(iii) 低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）；もしくは

(iv) FLT3阻害剤（例えば、キザルチニブ）

から選択される1種もしくは複数の追加の薬剤またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される、がんの処置に使用するための、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0224】

本発明はまた、がんの処置に使用するための医薬の製造における、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用であって、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、

30

(i) アントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）；

(ii) シタラビン；

(iii) 低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）；もしくは

(iv) FLT3阻害剤（例えば、キザルチニブ）

から選択される1種もしくは複数の追加の薬剤またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される、使用に関する。

【0225】

本発明はまた、がんを処置する方法であって、治療有効量のMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、

40

(i) アントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）；

(ii) シタラビン；

(iii) 低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）；もしくは

(iv) FLT3阻害剤（例えば、キザルチニブ）

から選択される1種もしくは複数の追加の薬剤またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて患者に投与するステップを含む方法に関する。

【0226】

適切には、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、

(i) アントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）；

50

(i i) シタラビン ;

(i i i) 低メチル化剤 (例えば、5 - アザシチジンもしくはデシタビン) ; もしくは

(i v) F L T 3 阻害剤 (例えば、キザルチニブ)

またはその薬学的に許容される塩

と同時に、順次にまたは別々に投与される。

【 0 2 2 7 】

別の態様では、本発明は、上に定義される組合せを含む医薬品に関する。

【 0 2 2 8 】

別の態様では、本発明は、上に定義される組合せと、1または複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【 0 2 2 9 】

別の態様では、本発明は、治療に使用するための、上に定義される組合せ、または上に定義される医薬品、または上に定義される医薬組成物に関する。

【 0 2 3 0 】

別の態様では、本発明は、がんの処置に使用するための、上に定義される組合せ、または上に定義される医薬品、または上に定義される医薬組成物に関する。

【 0 2 3 1 】

別の態様では、本発明は、がんを処置するための医薬の製造における上に定義される組合せの使用に関する。

【 0 2 3 2 】

別の態様では、本発明は、それを必要とする対象のがんを処置する方法であって、治療有効量の上に定義される組合せを前記対象に投与するステップを含む方法に関する。

【 0 2 3 3 】

別の態様では、本発明は、

(i) アントラサイクリントポイソメラーゼ 2 阻害剤 (例えば、ダウノルビシン) ;

(i i) シタラビン ;

(i i i) 低メチル化剤 (例えば、5 - アザシチジンもしくはデシタビン) ; もしくは

(i v) F L T 3 阻害剤 (例えば、キザルチニブ)

から選択される1種もしくは複数の追加の薬剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、がんの処置に使用するための、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 2 3 4 】

別の態様では、本発明は、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、がんの処置に使用するための、

(i) アントラサイクリントポイソメラーゼ 2 阻害剤 (例えば、ダウノルビシン) ;

(i i) シタラビン ;

(i i i) 低メチル化剤 (例えば、5 - アザシチジンもしくはデシタビン) ; もしくは

(i v) F L T 3 阻害剤 (例えば、キザルチニブ)

から選択される薬剤またはその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 2 3 5 】

別の態様では、本発明は、がんを処置するための医薬の製造における、本明細書に定義される M E T T L 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬は、

(i) アントラサイクリントポイソメラーゼ 2 阻害剤 (例えば、ダウノルビシン) ;

(i i) シタラビン ;

(i i i) 低メチル化剤 (例えば、5 - アザシチジンもしくはデシタビン) ; もしくは

(i v) F L T 3 阻害剤 (例えば、キザルチニブ)

から選択される1種もしくは複数の追加の薬剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、使用に関する。

【 0 2 3 6 】

別の態様では、本発明は、がんを処置するための医薬の製造における、

(i) アントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）；

(ii) シタラビン；

(iii) 低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）；もしくは

(iv) FLT3阻害剤（例えば、キザルチニブ）

から選択される薬剤またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬は本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩との同時、別個または逐次投与のためのものである、使用に関する。

【0237】

別の態様では、本発明は、がんを処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩と

(i) アントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）；

(ii) シタラビン；

(iii) 低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）；もしくは

(iv) FLT3阻害剤（例えば、キザルチニブ）

から選択される薬剤またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、

本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩と薬剤またはその薬学的に許容される塩は、互いに順次に、別々にまたは同時に投与される、方法に関する。

【0238】

別の態様では、本発明は、がんを処置する、または

(i) アントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）；

(ii) シタラビン；

(iii) 低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）；もしくは

(iv) FLT3阻害剤（例えば、キザルチニブ）

から選択される薬剤もしくはその薬学的に許容される塩の効果を増強する方法であって、治療有効量の薬剤またはその薬学的に許容される塩を、このような処置を必要とする患者に、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩と別々に、順次にまたは同時に投与するステップを含む方法に関する。

【0239】

別の態様では、本発明は、がんを処置する、または本明細書に定義されるMETTL3阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩の効果を増強する方法であって、治療有効量の本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、このような処置を必要とする患者に、

(i) アントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤（例えば、ダウノルビシン）；

(ii) シタラビン；

(iii) 低メチル化剤（例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン）；もしくは

(iv) FLT3阻害剤（例えば、キザルチニブ）

から選択される薬剤またはその薬学的に許容される塩と別々に、順次にまたは同時に投与するステップを含む方法に関する。

【0240】

本発明の併用療法の抗増殖効果は、ヒトがんの処置において特定の用途を有する。

【0241】

適切には、がんは、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）および骨髄異形成症候群（MDS）から選択される。

【0242】

ある実施形態では、本発明のこの併用療法が、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）の処置に適している。

【0243】

10

20

30

40

50

抗がん効果は、それだけに限らないが、抗腫瘍免疫応答の促進、細胞増殖の調節、血管新生（新たな血管の形成）の阻害、転移（その起源からの腫瘍の拡散）の阻害、浸潤（腫瘍細胞の隣接正常構造へのもしくは器官内への拡散）の阻害、またはアポトーシス（プログラム細胞死）の促進を含む1つまたは複数の機序を通して生じ得る。

【0244】

上に示されるように、あらゆる適切なアントラサイクリンポイソメラーゼ2阻害剤、低メチル化剤およびFLT3阻害剤が本発明の併用療法で使用され得る。

【0245】

ある実施形態では、METTL3阻害剤が本明細書に定義される通りであり、第2の薬剤が、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、5-アザシチジン、デシタビン、ソラフェニブ、レスタウルチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブ、クレノラニブ、ギルテリチニブまたはシタラビンから選択される。

10

【0246】

ある実施形態では、METTL3阻害剤が、上に定義される式I、II、VIもしくはVIIのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩から選択され、第2の薬剤が、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、5-アザシチジン、デシタビン、ソラフェニブ、レスタウルチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブ、クレノラニブ、ギルテリチニブまたはシタラビンから選択される。

【0247】

ある実施形態では、METTL3阻害剤が、上に定義される式I、II、VIもしくはVIIのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩から選択され、第2の薬剤が、ダウノルビシン、ドキソルビシン、5-アザシチジン、デシタビン、ミドスタウリン、キザルチニブ、ギルテリチニブまたはシタラビンから選択される。

20

【0248】

ある実施形態では、METTL3阻害剤が、上に定義される式I、II、VIもしくはVIIのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩から選択され、第2の薬剤が、ダウノルビシン、5-アザシチジン、デシタビン、キザルチニブ、またはシタラビンから選択される。

【0249】

ある実施形態では、METTL3阻害剤が、STM3006、STM3480もしくはSTM3675、またはその薬学的に許容される塩から選択され、第2の薬剤が、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、5-アザシチジン、デシタビン、ソラフェニブ、レスタウルチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブ、クレノラニブ、ギルテリチニブまたはシタラビンから選択される。

30

【0250】

ある実施形態では、METTL3阻害剤が、STM3006、STM3480もしくはSTM3675、またはその薬学的に許容される塩から選択され、第2の薬剤が、ダウノルビシン、ドキソルビシン、5-アザシチジン、デシタビン、ミドスタウリン、キザルチニブ、ギルテリチニブまたはシタラビンから選択される。

【0251】

ある実施形態では、METTL3阻害剤が、STM3006、STM3480もしくはSTM3675、またはその薬学的に許容される塩から選択され、第2の薬剤が、ダウノルビシン、5-アザシチジン、デシタビン、キザルチニブ、またはシタラビンから選択される。

40

【0252】

ある実施形態では、METTL3阻害剤がSTM3480またはその薬学的に許容される塩であり、第2の薬剤が、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、5-アザシチジン、デシタビン、ソラフェニブ、レスタウルチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブ、クレノラニブ、ギルテリチニブまたはシタラビンから選択される。

【0253】

50

ある実施形態では、METTL3阻害剤がSTM3480またはその薬学的に許容される塩であり、第2の薬剤が、ダウノルビシン、ドキソルビシン、5-アザシチジン、デシタビン、ミドスタウリン、キザルチニブ、ギルテリチニブまたはシタラビンから選択される。

【0254】

ある実施形態では、METTL3阻害剤がSTM3480またはその薬学的に許容される塩であり、第2の薬剤が、ダウノルビシン、5-アザシチジン、デシタビン、キザルチニブ、またはシタラビンから選択される。

【0255】

<医薬組成物>

一態様では、本発明は、本明細書に定義されるMETTL3阻害剤またはその薬学的に許容される塩と上に定義される組合せに存在する他の薬剤またはその薬学的に許容される塩の組合せと、1または複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【0256】

本発明の医薬組成物は、経口使用（例えば、錠剤、ロゼンジ、ハードもしくはソフトカプセル、水性もしくは油性懸濁液、エマルジョン、分散性粉末もしくは顆粒、シロップまたはエリキシルとして）、局所使用（例えば、クリーム、軟膏、ゲル、または水性もしくは油性の溶液もしくは懸濁液として）、吸入による投与（例えば、微細粉末または液体エアロゾルとして）、吹送による投与（例えば、微細粉末として）または非経口投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内もしくは筋肉内投与用の無菌水性もしくは油性溶液として、または直腸投与用の坐剤として）に適した形態であり得る。

【0257】

本発明の医薬組成物は、典型的には、特に阻害剤が抗体である場合、非経口投与のためのものとなる。

【0258】

医薬組成物は、当技術分野で周知の慣用的な医薬賦形剤を使用して、慣用的な手順によって得られ得る。よって、経口使用を意図した組成物は、例えば、1または複数の着色剤、甘味剤、香味剤および／または保存剤を含有し得る。

【0259】

併用療法の各成分の有効量が存在するだろう。このような量は、本明細書で言及されるがん病状を処置もしくは予防する、その進行を遅延させる、および／または病状に関連する症状を低減するのに十分な量である。

【0260】

単一剤形を製造するために1または複数の賦形剤と組み合わせられる有効成分の量は、処置される個体および特定の投与経路に応じて必然的に変化するだろう。例えば、ヒトへの経口投与を意図した製剤は、一般に、例えば、全組成物の約5～約98重量パーセントで変化し得る適切なおよび慣用的な量の賦形剤を配合された0.5mg～0.5gの活性剤（より適切には0.5～100mg、例えば1～30mg）を含有するだろう。

【0261】

本発明の組合せの治療または予防目的のための用量のサイズは、周知の医療原理に従って、病状の性質および重症度、動物または患者の年齢および性別、ならびに投与経路に従って自然に変化するだろう。

【0262】

治療または予防目的で本発明の組合せを使用する際、これは、一般的に、関与する特定の薬剤の治療有効用量内で投与されるだろう。これらの投与量は、当技術分野で公知であり、薬剤によって異なるだろう。投与量は、例えば、0.1mg/kg～30mg/kg体重の範囲であり得る。投与スケジュールも、免疫チェックポイント阻害剤によって異なるだろう。適切な投与スケジュールは当技術分野で公知である。

【0263】

<投与経路>

本発明の組合せまたは前記組合せを含む医薬組成物は、全身／末梢であれ局所（すなわち、所望の作用部位）であれ、あらゆる適切なまたは慣用的な投与経路によって対象に投与され得る。

【0264】

薬剤の性質に応じて、投与経路には、それだけに限らないが、経口（例えば、摂取による）；頬側；舌下；経皮（例えば、パッチ、ギプス等によるものを含む）；経粘膜（例えば、パッチ、ギプス等によるものを含む）；鼻腔内（例えば、点鼻薬による）；眼（例えば、点眼薬による）；肺（例えば、口または鼻を通した、例えば、エアロゾルを介した、吸入または吹送療法による）；直腸（例えば坐剤または浣腸による）；膣（例えば、ペッサリーによる）；例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内、脊髓内、嚢内、嚢下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、および胸骨内を含む注射による；デポーまたはリザーバーの植込みによる非経口、例えば皮下または筋肉内が含まれる。

10

【0265】

＜追加の治療薬との組合せ＞

本明細書に定義される併用処置は、指定される病状を処置するための単独療法として適用され得る、または本発明の併用療法に加えて、1種もしくは複数の追加の療法（別の治療薬による処置、外科手術もしくはがん治療における放射線療法などの他の治療介入を含む）を伴い得る。

【0266】

典型的には、本発明の併用療法と組み合わせて使用される他の治療薬は、関与する疾患または病状を処置するための標準治療として使用される1または複数の治療薬であるだろう。他の治療薬には、例えば、関与する病状の処置に使用される別の薬物、または例えば、免疫調節薬などの本発明の併用療法に対する生物学的応答を調節する薬剤が含まれ得る。

20

【0267】

このようなコンジョイント処置（*conj o i n t t r e a t m e n t*）は、処置の個々の成分の同時、順次または別個投与の方法によって達成され得る。このような組合せ製品は、前記の投与量範囲内の本発明の化合物とその承認された投与量範囲内の他の医薬活性剤を採用する。

30

【0268】

例えば、前に定義される併用療法は、単独療法として適用され得る、または本発明の化合物に加えて、慣用的な外科手術もしくは放射線療法もしくは化学療法を伴い得る。このような化学療法は、以下のカテゴリーの抗腫瘍薬：

腫瘍内科で使用される、他の抗増殖／抗新生物薬およびその組合せ、例えばアルキル化剤（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾロミドおよびニトロソウレア）；代謝拮抗薬（例えば、ゲムシタビンおよび葉酸拮抗薬、例えば、フルオロピリミジン、例えば5-フルオロウラシルおよびテガフル、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、およびヒドロキシウレア）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アントラサイクリン、例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシンおよびミトラマイシン）；有糸分裂阻害薬（例えば、ビンカアルカロイド、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルビン、ならびにタキソイド、例えば、タキソールおよびタキソテル、ならびにポロキナーゼ阻害剤）；およびトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エピボドフィロトキシン、例えば、エトポシドおよびテニポシド、アムサクリン、トポテカンおよびカンプトテシン）；

40

細胞増殖抑制剤、例えば抗エストロゲン薬（例えば、タモキシフェン、フルベストラン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェン（*i o d o x y f e n e*））、抗アンドロゲン薬（例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド

50

および酢酸シプロテロン)、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト(例えば、ゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン)、プロゲステロゲン(例えば、酢酸メゲストロール)、アロマトラーゼ阻害剤(例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール(vorazole)およびエキセメスタン)および5 α -レダクターゼの阻害剤、例えばフィナステリド;

浸潤抑制剤[例えば、c-Srcキナーゼファミリー阻害剤、例えば4-(6-クロロ-2,3-メチレンジオキシアニリノ)-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]-5-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン(AZD0530; 国際公開第01/94341号)、N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-{6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ}チアゾール-5-カルボキサミド(ダサチニブ、BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661)およびボスチニブ(SKI-606)、ならびにメタロプロテイナーゼ阻害剤、例えばマリマスタット、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体機能の阻害剤またはヘパラーゼに対する抗体];

増殖因子機能の阻害剤:例えば、このような阻害剤には、増殖因子抗体および増殖因子受容体抗体(例えば、抗erbB2抗体トラスツズマブ[Herceptin(商標)]、抗EGFR抗体パニツムマブ、抗erbB1抗体セツキシマブ[Erbbitux、C225]およびSternら(Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29)によって開示されるあらゆる増殖因子または増殖因子受容体抗体が含まれ;このような阻害剤にはまた、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮成長因子ファミリーの阻害剤(例えば、EGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えばN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、ZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI-774)および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-キナゾリン-4-アミン(CI1033)、erbB2チロシンキナーゼ阻害剤、例えばラパチニブ);肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤;インスリン成長因子ファミリーの阻害剤;血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、例えばイマチニブおよび/またはニロチニブ(AMN107);セリン/トレオニンキナーゼの阻害剤(例えば、Ras/Rafシグナル伝達阻害剤、例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えば、ソラフェニブ(BAY43-9006)、チピファルニブ(R115777)およびロナファルニブ(SCH66336))、MEKおよび/またはAKTキナーゼを通じた細胞シグナル伝達の阻害剤、c-Kit阻害剤、ablキナーゼ阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、Plt3キナーゼ阻害剤、CSF-1Rキナーゼ阻害剤、IGF受容体(インスリン様成長因子)キナーゼ阻害剤;オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528およびAX39459)およびサイクリン依存性キナーゼ阻害剤、例えばCDK2および/またはCDK4阻害剤も含まれる;

抗血管新生薬、例えば血管内皮増殖因子の効果を阻害するもの[例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ(アバスチン(商標))および例えば、VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えばバンデタニブ(ZD6474)、パタラニブ(PTK787)、スニチニブ(SU11248)、アキシチニブ(AG-013736)、パゾパニブ(GW786034)および4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-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(AZD2171; 国際公開第00/47212号中の実施例240)、国際公開第97/22596号、国際公開第97/30035号、国際公開第97/32856号および国際公開第98/13354号に開示される化合物ならびに他の機序によって作用する化合物(例えば、リノミド、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能の阻害剤およびアンジオスタチン)などの化

10

20

30

40

50

合物]；

血管損傷剤、例えばコンプレタスタチンA4ならびに国際公開第99/02166号、国際公開第00/40529号、国際公開第00/41669号、国際公開第01/92224号、国際公開第02/04434号および国際公開第02/08213号に開示される化合物；

エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えばジボテンタン（ZD4054）またはアトラセンタン；

アンチセンス療法、例えば上に列挙される標的に向けられたもの、例えばISIS2503、抗rasアンチセンス；

例えば異常p53または異常BRCA1もしくはBRCA2などの異常遺伝子を置換するアプローチ、GDEPT（遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法）アプローチ、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロレダクターゼ酵素を使用するもの、および化学療法または放射線療法に対する患者の忍容性を高めるためのアプローチ、例えば多剤耐性遺伝子療法を含む遺伝子治療アプローチ；および

例えば、患者腫瘍細胞の免疫原性を高めるためのエキソビボおよびインビボアプローチ、例えばインターロイキン2、インターロイキン4または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインによるトランスフェクション、T細胞アネルギーを低減するためのアプローチ、サイトカイントランスフェクト樹状細胞などのトランスフェクト免疫細胞を使用したアプローチ、サイトカイントランスフェクト腫瘍細胞株を使用したアプローチならびに抗イディオタイプ抗体を使用したアプローチを含む免疫療法アプローチのうちの1つまたは複数をさらに含み得る。

【0269】

特定の実施形態では、前に定義される併用療法が、本発明の併用療法に加えて、慣用的な外科手術または放射線療法または化学療法を伴い得る。

【0270】

このようなコンジョイント処置は、処置の個々の成分の同時、順次または別個投与の方法によって達成され得る。このような組合せ製品は、前記の投与量範囲内の本発明の併用療法とその承認された投与量範囲内の他の医薬活性剤を採用する。

【0271】

本発明のこの態様によると、前に定義される本発明の併用療法と別の抗腫瘍薬を含む、本明細書に定義されるがんの処置に使用するための前に定義される組合せが提供される。

【0272】

本発明のこの態様によると、前に定義される本発明の併用療法と上記で本明細書に列挙される抗腫瘍薬のうちのいずれか1つを含む、本明細書に定義されるがんの処置に使用するための組合せが提供される。

【0273】

本発明のさらなる態様では、場合により上記で本明細書に列挙されるものから選択される、別の抗腫瘍薬と組み合わせてがんの処置に使用するための本発明の組合せ製品が提供される。

【0274】

特定の態様では、本発明は、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）または骨髄異形成症候群（MDS）の処置に使用するための、上に定義されるMETTL3阻害剤とBCL2阻害剤の組合せであって、METTL3阻害剤とBCL2阻害剤は追加の抗腫瘍薬と組み合わせて投与される、組合せを提供する。

【0275】

さらなる態様では、本発明は、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）または骨髄異形成症候群（MDS）の処置に使用するための、STM3480とベネトクラクスの組合せであって、STM3480とベネトクラクスは別の抗腫瘍薬と組み合わせて投与される、組合せを提供する。

【0276】

適切には、追加の抗腫瘍薬は、AML、CLL、SLLまたはMDSを処置するための標準治療である薬剤から選択される。特に、追加の抗腫瘍薬は、

(i) アントラサイクリンポイソメラーゼ2阻害剤(例えば、ダウノルビシン)；

(ii) シタラビン；

(iii) 低メチル化剤(例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン)；もしくは

(iv) FLT3阻害剤(例えば、キザルチニブ)

またはその薬学的に許容される塩から選択され得る。

【0277】

さらに特に、追加の抗腫瘍薬は、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、5-アザシチジン、デシタビン、ソラフェニブ、レスタウルチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブ、クレノラニブ、ギルテリチニブまたはシタラビンから選択され得る。適切には、組合せは、AML、CLLまたはSLL、特にAMLを処置するためのものである。

【0278】

1つの特定の態様では、本発明は、急性骨髄性白血病(AML)の処置に使用するためのSTM3480とベネトクラクスの組合せであって、STM3480とベネトクラクスは別の抗腫瘍薬と組み合わせて投与される、組合せを提供する。適切には、追加の抗腫瘍薬は、AMLを処置するための標準治療である薬剤から選択される。特に、追加の抗腫瘍薬は、

(i) アントラサイクリンポイソメラーゼ2阻害剤(例えば、ダウノルビシン)；

(ii) シタラビン；

(iii) 低メチル化剤(例えば、5-アザシチジンもしくはデシタビン)；もしくは

(iv) FLT3阻害剤(例えば、キザルチニブ)

またはその薬学的に許容される塩

から選択され得る。さらに特に、追加の抗腫瘍薬は、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、5-アザシチジン、デシタビン、ソラフェニブ、レスタウルチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブ、クレノラニブ、ギルテリチニブまたはシタラビンから選択され得る。適切には、組合せは、AML、CLLまたはSLL、特にAMLを処置するためのものである。

【実施例】

【0279】

<化合物STM3480、STM3675およびSTM3006の調製>

以下の略語が使用されている。

AIBN-アゾビスイソブチロニトリル

DBU-1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

DCE-ジクロロエタン

DCM-ジクロロメタン

DIBAL-水素化ジイソブチルアルミニウム

DIPA-N-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン

DMAPI-4-ジメチルアミノピリジン

DMF-ジメチルホルムアミド

DMSO-ジメチルスルホキシド

DPPA-ジフェニルホスホリルアジド

HATU-[ジメチルアミノ(トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチレン]-ジメチル-アンモニウム；ヘキサフルオロホスフェート

HPLC-高速液体クロマトグラフィー

IPA-イソプロパノール

LCMS-液体クロマトグラフ質量分析

10

20

30

40

50

NBS-N-ブロモスクシンイミド
 NMP-N-メチル-2-ピロリドン
 相分離カートリッジ-Telos相分離器6mL
 RBF-丸底フラスコ
 RM-反応混合物
 RT-保持時間
 STAB-ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド
 T3P-プロピルホスホン酸無水物
 TBAF-テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド
 TEA-トリエチルアミン
 TFA-トリフルオロ酢酸
 TFAA-トリフルオロ酢酸無水物
 THF-テトラヒドロフラン

10

【0280】

以下の方法論が実施例で使用された。

LCMS方法Aは、流量1.2mL/分で、1.2分間にわたって水中5~100% MeCNの勾配中0.1%ギ酸からなる移動相を使用した低pH分析を指す。固定相は、Kinex Core-Shell C18、2.1mm×50mm、5μmからなっていた。実験は40℃で実行した。

20

【0281】

LCMS方法Bは、流量1.0mL/分で、2.1分間にわたって水中5~100% MeCNの勾配中pH10に緩衝された2mM重炭酸アンモニウムからなる移動相を使用した高pH分析を指す。固定相は、Phenomenex Gemini-NX C18、2.0×50mm、3μmからなっていた。実験は40℃で実行した。

【0282】

LCMS方法Cは、流量0.6mL/分で、5.8分間にわたって水中5~100% MeCNの勾配中pH10に緩衝された2mM重炭酸アンモニウムからなる移動相を使用した高pH分析を指す。固定相は、Waters UPLC（登録商標）BEH TM C18、2.1×100mm、1.7μmからなっていた。実験は40℃で実行した。

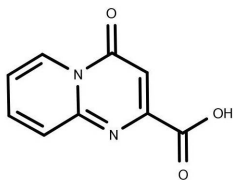
30

【0283】

中間体1：4-オキソピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸

【0284】

【化19】



メチル4-オキソピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキシレート [Tetrahedron (2014), 70(17), 2761-2765] (3.94g, 19.3mmol) を室温で塩化水素溶液(8M, 7.5mL)に溶解し(添加時に発熱が認められた)、混合物を還流で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、沈殿を濾過によって回収し、真空下で乾燥させると、標記化合物(3.00g, 81%)が白色固体として得られた。

40

方法A: LC-MS (エレクトロスプレー): m/z = 191.1 (M+H)⁺, RT = 0.32分

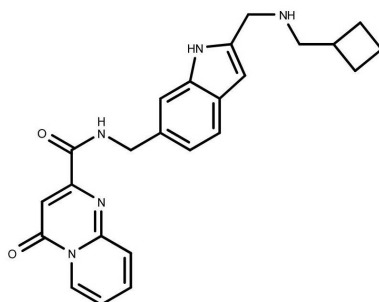
【0285】

<STM3480 - N-[(2-{[(シクロブチルメチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド の調製>

50

【 0 2 8 6 】

【 化 2 0 】

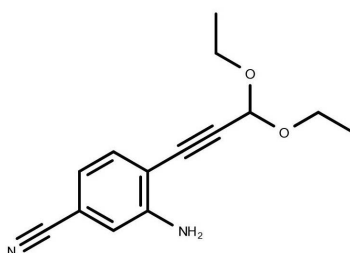


10

ステップ 1：3-アミノ-4-(3,3-ジエトキシプロパ-1-イン-1-イル)ベンゾニトリル

【 0 2 8 7 】

【 化 2 1 】



20

3-アミノ-4-ヨードベンゾニトリル (8.00 g、32.8 mmol) の無水 THF (40 mL) およびトリエチルアミン (80 mL、0.574 mol) 中溶液に、周囲温度で $\text{Pd}_2(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (230 mg、0.328 mmol) およびトリフェニルホスフィン (172 mg、0.656 mmol) を添加した。窒素を溶液中に 20 分間バブリングすることによって、溶液を脱気した。次いで、ヨウ化銅 (I) (125 mg、0.66 mmol) および 3,3-ジエトキシプロパ-1-イン (5.04 g、39.3 mmol) を順次添加し、反応物を窒素雰囲気下で 18 時間攪拌した。沈殿 (トリエチルアミン塩酸塩) を濾過によって回収し、EtOAc (約 20 mL) で洗浄した。濾液を減圧で濃縮し、残渣を SiO_2 でのクロマトグラフィー [Biotage KP-Sil 100 g、ヘプタン中 0~50% EtOAc で溶出する] によって精製した。生成物含有画分を合わせ、真空中で濃縮すると、標記化合物 (8.19 g、定量的) が橙色油として得られた。

30

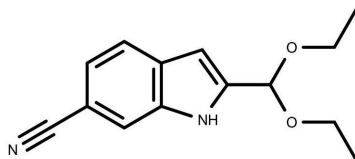
方法 B：LC-MS (エレクトロスプレー): $m/z = 262.3$ ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{RT} = 1.65$ 分。

【 0 2 8 8 】

ステップ 2：2-(ジエトキシメチル)-1H-インドール-6-カルボニトリル

【 0 2 8 9 】

【 化 2 2 】



40

3-アミノ-4-(3,3-ジエトキシプロパ-1-イニル)ベンゾニトリル (8.00 g、31.1 mmol) の NMP (99 mL) 中攪拌溶液に、0℃でカリウム *tert*-ブトキシド (6.98 g、62.2 mmol) を添加した (溶液の色が橙色から暗赤色になった)。RT に加温した後、溶液を周囲温度で 16 時間攪拌した。飽和塩化アンモニ

50

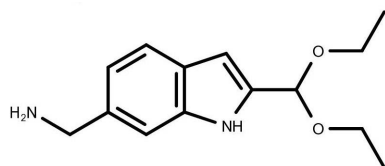
ウム水溶液（25 mL）を添加し、得られた混合物を EtOAc（250 mL）と水（250 mL）に分配した。層を分離し、有機層を水でさらに2回（2×200 mL）洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して褐色油を得た。第1の水性層を EtOAc（200 mL）で再抽出し、層を分離した。有機層を水で2回（2×200 mL）洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して橙色油を得た。粗物質を SiO₂でのクロマトグラフィー〔BIOTAGE KP-SiL 100 g、ヘプタン中0～50% EtOAcで溶出する〕によって精製した。生成物含有画分を合わせ、真空中で濃縮した。残渣（黄色固体）を EtOAc／ヘプタンから再結晶させると、標記化合物（5.86 g、24.0 mmol、77%）が無色結晶性固体として得られた。

方法B：LC-MS（エレクトロスプレー）：m/z = 262.3 (M+H)⁺、RT = 1.69分。

【0290】

ステップ3：〔2-（ジエトキシメチル）-1H-インドール-6-イル〕メタンアミン
【0291】

【化23】



2-（ジエトキシメチル）-1H-インドール-6-カルボニトリル（5.8 g、24 mmol）のエタノール（70 mL）中脱気溶液に、MeOH中アンモニア（7 M、20 mL、0.14 mmol）を添加し、反応物を脱気し、窒素で3回バックフィルした（backfilled）。ラネーニッケル（仮定50%、約5.4 g、0.1 mmol）を添加し、反応物を排気し、窒素で3回バックフィルした。フラスコを最後にもう1回排気し、水素雰囲気下に置き、周囲温度で3時間攪拌した。さらなるラネーニッケル（約2.7 g）を添加し、反応物を排気し、水素雰囲気下に置き、周囲温度で16時間攪拌した。触媒を濾過（珪藻土を通して）によって除去し、メタノール（50 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮すると、標記化合物（5.96 g、100%）が無色油として得られ、これを静置すると結晶化した。

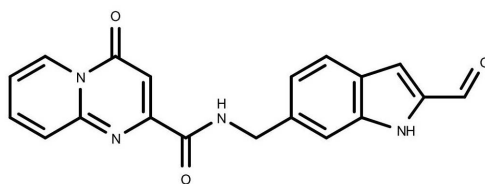
方法C：LC-MS（エレクトロスプレー）：m/z = 247.3 (M-H)⁻、RT = 2.74分。

【0292】

ステップ4：N-〔（2-ホルミル-1H-インドール-6-イル）メチル〕-4-オキソピリド〔1,2-a〕ピリミジン-2-カルボキサミド

【0293】

【化24】



4-オキソピリド〔1,2-a〕ピリミジン-2-カルボン酸（455 mg、2.39 mmol）（中間体1）およびDIPEA（1.0 mL、5.98 mmol）のDMF（10 mL）中攪拌溶液に、HATU（910 mg、2.39 mmol）を添加した。無色から緑色への変化が観察され、懸濁液が形成した。さらに30分間の周囲温度での攪拌後、〔2-（ジエトキシメチル）-1H-インドール-6-イル〕メタンアミン（500 mg、1.99 mmol）のDMF（5 mL）中溶液を反応物に滴加した。緑色から赤色

への色変化が観察され、反応物が均質になり、これを周囲温度で一晩攪拌した。

【0294】

混合物をEtOAc（100mL）と飽和NaHCO₃溶液（50mL）に分配した。有機層を分離し、水（80mL）およびブライン（20mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧で濃縮して粘性赤色油を得た。

【0295】

粗生成物をTHF（10mL）に溶解し、水（1mL）および酢酸（0.5mL）を添加し、混合物を周囲温度で2時間攪拌した。

【0296】

THFを真空中で除去し、水（10mL）を得られた混合物に添加して、さらなる固体を沈殿させた。水（2×5mL）、次いで、エーテル（3×5mL）で洗浄することによって、褐色固体を回収し、真空下で乾燥させると、標記化合物（520mg、75%）が褐色固体として得られた。

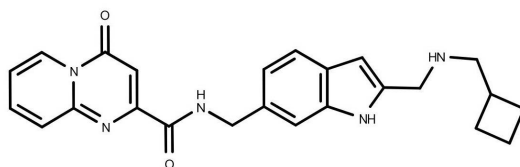
方法C：LC-MS（エレクトロスプレー）：m/z = 347.2 (M+H)⁺, RT = 2.37分.

【0297】

ステップ5：N-[[2-[(シクロブチルメチルアミノ)メチル]-1H-インドール-6-イル]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0298】

【化25】



圧力バイアルに、周囲温度でN-[(2-ホルミル-1H-インドール-6-イル)メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミド（185mg、0.53mmol）、DCE（5mL）および1-シクロブチルメタンアミン（0.13mL、1.0mmol）を装入した。バイアルを密封し、混合物を65℃で2時間攪拌した。RTに冷却した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（340mg、1.85mmol）を添加し、混合物を2時間65℃に加熱した。

【0299】

混合物をEtOAc（40mL）と飽和重炭酸ナトリウム溶液（30mL）に分配した。有機層を分離し、ブライン（20mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧で濃縮した。残渣（淡黄色油）を逆相クロマトグラフィー（塩基性方法、SNAP ULTRA 30gカートリッジ、MeCN+0.1%NH₃/H₂O+0.1%NH₃、10~90%で溶出する）によって精製した。所望の生成物を含む画分を一晩凍結乾燥させると、標記化合物（85mg、38%）が灰白色固体として得られた。

方法C：LC-MS（エレクトロスプレー）：m/z = 416.4 (M+H)⁺, RT = 3.14分.

【0300】

<STM3675 - N-[(2-{[(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル]メチル)アミノ]メチル}-1H-インドール-6-イル)メチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミドの調製>

【0301】

10

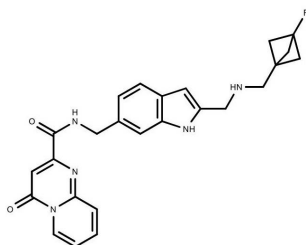
20

30

40

50

【化 2 6】



この化合物を、市販のアミンまたは記載される中間体を使用して、上記のSTM3480と同様に調製した。

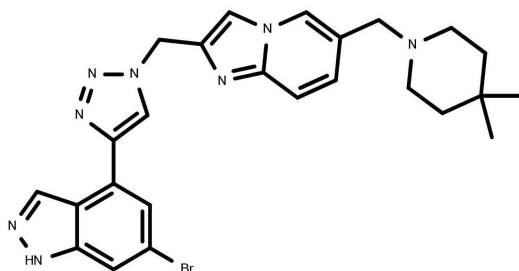
方法C；LC-MS（エレクトロスプレー）： $m/z = 446.4 (M+H)^+$ ， $RT = 3.01$ 分。

【0302】

＜STM3006 - (6-ブromo-4-[1-({6-[(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-1H-インダゾール) の調製＞

【0303】

【化 2 7】



STM3006の調製は、国際公開第2020/050898号の285頁の実施例227に記載されている。

【0304】

〔実施例1：METTL3阻害剤（STM3480）と免疫チェックポイント阻害剤の組合せ〕

＜腫瘍殺傷アッセイ（TKA）＞

この実験では、共培養アッセイにおいてヒトドナー末梢血単核細胞（PBMC）が蛍光標識腫瘍細胞を攻撃および殺傷する効果を評価する。手短に言えば、試験薬剤をヒトドナーPBMCの存在下または非存在下でSKOV3ヒト卵巣がん細胞と様々な濃度でインキュベートし、数日間にわたってNucLight Red標識SKOV3細胞のリアルタイム画像化によって腫瘍増殖を連続的に監視する。

【0305】

＜腫瘍殺傷アッセイ法＞

NucLight Red（Incucyte、Essen Biosciences）導入SK-OV-3（SK-OV-3-NLR）細胞を超低接着表面96ウェルプレートに移すと、自発的スフェロイド形成が48時間にわたって起こった。末梢血単核細胞（PBMC）を密度分離によって健康な単ドナーバフィーコートから単離した。SK-OV-3-NLRスフェロイドとPBMCの共培養前に、SK-OV-3-NLRスフェロイドを10ng/mlのインターフェロンガンマ（IFN γ ）で処理した。STM3480およびペンプロリズマブを含む全ての処理を、最終総体積200 μ l/ウェルで共培養の時点で添加した。アッセイプレートをIncucyte S3に移し、画像を2時間毎に7日間にわたって収集した。実験完了後、分析定義を適用して、1ウェル当たりの基準で存在する合計NLR積分強度を定量化した。合計NLR積分強度を時間に対してプロットすることによって、スフェロイドサイズの変化を定量化した。

【0306】

【表1】

表1

条件	アッセイにおける最終濃度	細胞	読み出し
未処理	N/A	SK-OV-3 スフ ェロイド +/- PBMC	合計 NLR 積分 強度
DMSO (ビヒクル)	0.06%		
ペンブロリズマブ	20µg/mL		
IgG4 アイソタイプ 対照	20µg/mL		
STM3480	0.5, 0.1 & 0.05µM		
STM3480 + ペンブロリズマブ	0.5, 0.1 & 0.05µM (STM3480) + 20µg/ml (ペンブロリズマブ)		

10

20

【0307】

<結果>

図1は、時間（x軸の時間）に対する腫瘍生存率（y軸の正規化 N u c L i g h t R e d [NLR] 蛍光）の変化を示す。ビヒクル処理細胞（塗りつぶされた黒色四角）は、時間とともに蛍光強度の着実な穏やかな減少を示す。ペンブロリズマブ（抗PD1抗体）処理細胞（塗りつぶされた灰色丸）は、試験の最後に生腫瘍細胞のより大きな減少を示す。0.05マイクロモル濃度のSTM3480処理（白三角）は、ビヒクルと比較して大きな抗腫瘍効果をもたらし、STM3480とペンブロリズマブの組合せ（白丸）は、個々の薬剤で見られる効果を超えて、腫瘍細胞生存率の最大の減少を与える。

30

【0308】

同様に、STM3480および／またはアベルマブによるSKOV3／PBMC共培養物の処理（抗PD-L1抗体；白丸）は、いずれかの単一薬剤単独で見られるもの（灰色丸、白三角）よりも大きな、最大抗腫瘍活性をもたらし、この併用処置の驚くべき有益な効果を実証している（図2参照）。

【0309】

【実施例2：METTL3阻害剤（STM3480）と免疫チェックポイント阻害剤の組合せ－インビボ試験】

抗PD1免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせたMETTL3阻害のインビボ効果を、免疫適格宿主の同系マウス腫瘍モデルを使用して調査した。マウス腫瘍モデルを適切な宿主系統で成長させ、広く使用して治療薬の免疫系およびがん増殖に対する効果を調査した。ヒト細胞株よりもはるかに少ない、限られた範囲のマウス同系腫瘍モデルが利用可能であり、これらは、当技術分野において、複数の適応症にわたる免疫刺激アプローチの潜在的な臨床的有用性を支持するために広く使用される。本発明者らは、A20（マウスB細胞リンパ腫）、EMT-6（マウス乳がん）およびCT-26（マウス結腸直腸がん）を含む複数の腫瘍モデルにおいてSTM3480、および抗PD-1抗体などの免疫チェックポイント阻害剤との組合せの潜在的な役割を例証する。

40

【0310】

1. A20リンパ腫モデル

<プロトコル>

50

この試験の目的は、雌BALB/cマウスの皮下A20マウスB細胞リンパ腫がんモデルにおいて、抗PD1と組み合わせたSTM3480の抗腫瘍有効性を評価することである。

【0311】

A20（番号ATCC TIB-208）マウスB細胞リンパ腫細胞を、（RPMI-1640+10%非H.I.FBS+0.05mM 2-メルカプトエタノール）培地で培養した。0.1mLのPBS中 5×10^5 個の生細胞を、70%エタノールによる皮膚消毒後に27ゲージ針を利用して、7～9週齢の雌BALB/cN（BALB/cAnNCrL）CrLマウスの左側腹部に皮下注射した。

【0312】

腫瘍を1週間に3回測定し、試験の持続時間にわたって電子ノギスを使用して、二次元で腫瘍を測定することによって、式 $0.5(L \times W^2)$ を使用して腫瘍体積を推定した。

【0313】

マウスを4つの処置群にランダムに割り当てて、腫瘍が平均体積約50～100mm³に達したら処置を開始した。マウスを、群間で均一な平均腫瘍体積を有する処置群に割り当てた。処置を最大3週間、または個々のマウスを本社ライセンス規制による人道的理由（例えば、体重減少>20%；腫瘍体積>1500mm³；腫瘍潰瘍化；臨床病状の喪失）のために殺するまで続けた。移植後、32日目に最終投与を行った。

【0314】

<製剤>

STM3480のためのビヒクル-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HPBCD）／酢酸ナトリウム緩衝液pH4.6 50mM（10%／90%；w／v）：1.025gの無水酢酸ナトリウムを秤量する。700μLの氷酢酸を添加し、次いで、超純水で500.0mLにする。pH4.6 50mM。

【0315】

1mL体積の5mg／mL STM3480投与溶液について：5.0mgのSTM00003480化合物（バッチ：EV-WZM001-421-002）を秤量する。1.0mLのHPBCD／酢酸緩衝液pH4.6 50mM（10%／90%；w／v）を添加する。周囲温度で高速で磁気攪拌する。沈殿の兆候がある場合、一晚の攪拌が要求され得る。製剤は、ごくわずかな粒子が懸濁しているわずかに黄色の溶液である。投与前にボルテックスでホモジナイズする。

【0316】

PD-1処置のために、以下の表に記載されるように、マウス特異的抗PD1抗体（クローンID RMP1～14）を使用し、PBSに溶解した。

【0317】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2

群 (群当た りの数)	化合物 ID	用量 (mg/kg)	用量 体積 (ml/kg)	用量濃度 (mg/ml)	経路/ N/A	投与頻度
1 (10)	ビヒクル (HPBCD+酢酸塩)	0	10	0	p.o	BID x 最大 3 週間
2 (10)	STM3480	50	^10	5	p.o	QD x 最大 3 週間
3 (10)	抗 PD1	10	10	1	i.p.	BIW x 最大 3 週間
4 (10)	STM3480	50	^10	5	p.o	QD x 最大 3 週間
	抗 PD1	10	10	1	i.p.	BIW x 最大 3 週間

p.o.=経口経路 (強制経口投与による) -最大体積 20mL/kg

i.p.=腹腔内-最大体積 20mL/kg

BID=約 8 時間間隔

^STM3480 については、総投与体積は 1 日当たり 20ml/kg であるので、BID 投与について 1 投与当たり 10ml/kg であった

【 0 3 1 8 】

この試験についての動物福祉は、科学的目的で使用される動物の保護に関する 2010 年 9 月 22 日の欧州議会および理事会の指令 2010 / 63 / E U に沿った英国動物科学的処置法 1986 (A S P A) に準拠している。

【 0 3 1 9 】

< データ >

ビヒクル処置 (黒色実線、左上パネル) は、9 / 10 匹の動物において進行性腫瘍増殖を示す。STM3480 処置 (灰色破線、右上パネル) は、8 / 10 匹の動物において進行性腫瘍増殖を示す。抗 PD1 処置 (黒色点線、左下パネル) は、8 / 10 匹の動物において進行性腫瘍増殖を示す。STM3480 と抗 PD1 の組合せ (黒色二点短鎖線、右下パネル) は、2 / 10 匹の動物において進行性腫瘍増殖、8 / 10 匹において腫瘍退縮、および 6 / 10 匹の動物において完全腫瘍退縮を示す。

【 0 3 2 0 】

STM3480 と抗 PD1 抗体の組合せで処置された動物は、処置動物の大部分において完全腫瘍退縮 (すなわち、測定可能な腫瘍は残っていない) を示した。6 / 10 匹の動物は、処置が中止された後 29 日間無腫瘍のままであり、これらの動物が全て治癒したことを示した。

【 0 3 2 1 】

< 結果 >

以下の表 5 および図 3 [A 2 0 B 細胞リンパ腫インビボモデル (平均腫瘍体積)]、図 4 [A 2 0 B 細胞リンパ腫インビボモデル (個々の腫瘍曲線)] ならびに図 5 [A 2 0 B 細胞リンパ腫インビボモデル (生存)] を参照されたい。

【 0 3 2 2 】

2. E M T 6 乳がんモデル

< プロトコル >

この試験の目的は、雌 B A L B / c マウスの皮下 E M T 6 マウス乳がんモデルにおいて、抗 P D 1 と組み合わせた S T M 3 4 8 0 の抗腫瘍有効性を評価することである。

【 0 3 2 3 】

E M T 6 (番号 A T C C C R L - 2 7 5 5) マウス乳がん細胞を、(2 m M L - グルタミン、8 5 % ; ウシ胎児血清 (非熱不活性化)、1 5 % を含むウェイマウス M B 7 5 2 / 1 培地) 培地で培養した。0 . 1 m l の P B S 中 5×10^4 個の生細胞を、7 0 % エタノールによる皮膚消毒後に 2 7 ゲージ針を利用して、8 ~ 9 週齢の雌 B A L B / c N (B A L B / c A n N C r l) C r l マウスの左側腹部に皮下注射した。

【 0 3 2 4 】

腫瘍を 1 週間に 3 回測定し、試験の持続時間にわたって電子ノギスを使用して、二次元で腫瘍を測定することによって、式 $0.5 (L \times W^2)$ を使用して腫瘍体積を推定した。

【 0 3 2 5 】

マウスを 4 つの処置群にランダムに割り当てて、腫瘍が平均体積約 5 0 ~ 1 0 0 m m ³ に達したら処置を開始した。マウスを、群間で均一な平均腫瘍体積を有する処置群に割り当てた。処置を最大 3 週間、または個々のマウスを本社ライセンス規制による人道的理由 (例えば、体重減少 > 2 0 % ; 腫瘍体積 > 1 5 0 0 m m ³ ; 腫瘍潰瘍化 ; 臨床病状の喪失) のために 殺するまで続けた。移植後、3 2 日目に最終投与を行った。

【 0 3 2 6 】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3

群 (群当 たりの数)	化合物 ID	用量 (mg/kg)	用量 体積 (ml/kg)	用量濃度 (mg/ml)	経路/ N/A	投与頻度
1 (10)	ビヒクル (HPBCD+酢酸塩)	0	10	0	p.o	BID x 最 大 3 週間
2 (10)	STM3480	50	^10	5	p.o	QD x 最大 3 週間
3 (10)	抗 PD1	10	10	1	i.p.	BIW x 最 大 3 週間
4 (10)	STM3480	50	^10	5	p.o	QD x 最大 3 週間
	抗 PD1	10	10	1	i.p.	BIW x 最 大 3 週間

p.o.=経口経路 (強制経口投与による) -最大体積 20mL/kg
i.p.=腹腔内-最大体積 20mL/kg
BID=約 8 時間間隔
^STM3480 については、総投与体積は 1 日当たり 20ml/kg であるので、BID 投与について
1 投与当たり 10ml/kg であった

【 0 3 2 7 】

この試験についての動物福祉は、科学的目的で使用される動物の保護に関する 2 0 1 0 年 9 月 2 2 日の欧州議会および理事会の指令 2 0 1 0 / 6 3 / E U に沿った英国動物科学的処置法 1 9 8 6 (A S P A) に準拠している。

【 0 3 2 8 】

< 結果 >

以下の表 5 を参照されたい。

【 0 3 2 9 】

3 . C T 2 6 結腸直腸がんモデル

< プロトコル >

この試験の目的は、雌 B A L B / c マウスの皮下 C T 2 6 マウス結腸直腸がんモデルにおいて、抗 P D 1 と組み合わせた S T M 3 4 8 0 の抗腫瘍有効性を評価することである。

【 0 3 3 0 】

C T 2 6 . W T (C R L - 2 6 3 8) マウス乳がん細胞を、(R P M I - 1 6 4 0 + 1 0 % F B S + 2 m M L - グルタミン) 培地で培養した。0 . 1 m l の P B S 中 1×10^5 個の生細胞を、7 0 % エタノールによる皮膚消毒後に 2 7 ゲージ針を利用して、8 ~ 9 週齢の雌 B A L B / c N (B A L B / c A n N C r l) C r l マウスの左側腹部に皮下注射した。

【 0 3 3 1 】

腫瘍を1週間に3回測定し、試験の持続時間にわたって電子ノギスを使用して、二次元で腫瘍を測定することによって、式 $0.5 (L \times W^2)$ を使用して腫瘍体積を推定した。

【0332】

マウスを4つの処置群にランダムに割り当てて、腫瘍が平均体積約 $50 \sim 100 \text{ mm}^3$ に達したら処置を開始した。マウスを、群間で均一な平均腫瘍体積を有する処置群に割り当てた。処置を最大3週間、または個々のマウスを本社ライセンス規制による人道的理由（例えば、体重減少 $> 20\%$ ；腫瘍体積 $> 1500 \text{ mm}^3$ ；腫瘍潰瘍化；臨床病状の喪失）のために殺するまで続けた。移植後、32日目に最終投与を行った。

【0333】

【表4】

表4

群 (群当たりの数)	化合物 ID	用量 (mg/kg)	用量 体積 (ml/kg)	用量濃度 (mg/ml)	経路/ N/A	投与頻度
1 (10)	ビヒクル (HPBCD+酢酸塩)	0	10	0	p.o	BID x 最大 3週間
2 (10)	STM3480	50	[^] 10	5	p.o	QD x 最大 3週間
3 (10)	抗 PD1	10	10	1	i.p.	BIW x 最大 3週間
4 (10)	STM3480	50	[^] 10	5	p.o	QD x 最大 3週間
	抗 PD1	10	10	1	i.p.	BIW x 最大 3週間

p.o.=経口経路 (強制経口投与による) -最大体積 20mL/kg

i.p.=腹腔内-最大体積 20mL/kg

BID=約 8 時間間隔

[^]STM3480 については、総投与体積は1日当たり 20ml/kg であるので、BID 投与について1投与当たり 10ml/kg であった

【0334】

この試験についての動物福祉は、科学的目的で使用する動物の保護に関する2010年9月22日の欧州議会および理事会の指令2010/63/EUに沿った英国動物科学的処置法1986 (ASPA) に準拠している。

【0335】

<結果>

以下の表5を参照されたい。

【0336】

10

20

30

40

50

【表 5】
表 5- A20、EMT6、CT26 有効性の概要

腫瘍 モデル	適応症		ビヒクル	STM3480	aPD1	STM3480 + aPD1
A20	リンパ腫	平均腫瘍体積 d24 (mm3)	1309	425	694	229
		完全退縮を有す るマウスの数	1	1	1	6
EMT6	乳がん	平均腫瘍体積 d21 (mm3)	234	141	104	105
		完全退縮を有す るマウスの数	0	1	2	4
CT26	結腸直腸がん	平均腫瘍体積 d28 (mm3)	1086	768	1095	641
		退縮を有するマ ウスの数	0	0	0	2

【 0 3 3 7 】

STM3480と抗PD-1抗体の組合せは、様々ながん適応症に由来する複数のインビボ同系がんモデルにおいて極めて有効であった（表）。各場合で、併用処置は単一薬剤と比較して最大数の腫瘍退縮を引き起こし、2つのモデル（A20およびEMT6）において、これらの退縮は完全であり、処置後に腫瘍は検出されず、重大な抗腫瘍反応を示した。

【 0 3 3 8 】

【実施例3：METTL3阻害剤（STM3480／STM3006／STM3675）とベネトクラクスの組合せ】

METTL3阻害剤と標準治療の組合せに対するAML細胞株の感受性を、記載されるように決定した。ベネトクラクスの用量反応曲線を、単独で、または細胞内で活性であることが知られている異なる濃度のMETTL3阻害剤の存在下で決定した。

【 0 3 3 9 】

相乗的相互作用は、IC50値がMETTL3阻害剤の存在下で減少する場合に起こる。相加的相互作用は、IC50値がMETTL3阻害剤の存在下で変化しない場合に起こる。拮抗的相互作用は、IC50値がMETTL3阻害剤の存在下で増加する場合に起こる。

【 0 3 4 0 】

<結果>

図6～図11を参照されたい。

【 0 3 4 1 】

図6 – STM3480は、Kasumi1 AML細胞株においてベネトクラクスとの相乗的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3480が、以下の表に示されるように

ベネトクラクスの減少するIC50をもたらす。

【0342】

図6中、Kasumi1細胞におけるベネトクラクスのIC50は238.5nMであった。316.2nMのSTM3480の存在下で、ベネトクラクスIC50は50.93nMに低下し、1000nMのSTM3480の存在下で、ベネトクラクスIC50は22.23nMにさらに低下した。この効力増加は相乗的相互作用を示す。

【0343】

追加のMETTL3阻害剤を用いたKasumi1細胞株、および他のAML細胞株において、同じ相乗的相互作用およびIC50値の減少が観察された（図7～図11参照）。

【0344】

図7 - STM3480は、MOLM13 AML細胞株においてベネトクラクスとの相乗的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3480が、以下の表に示されるようにベネトクラクスの減少するIC50をもたらす。

【0345】

図8 - STM3006は、Kasumi1 AML細胞株においてベネトクラクスとの相乗的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3006が、以下の表に示されるようにベネトクラクスの減少するIC50をもたらす。

【0346】

図9 - STM3006は、MOLM13 AML細胞株においてベネトクラクスとの相乗的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3006が、以下の表に示されるようにベネトクラクスの減少するIC50をもたらす。

【0347】

図10 - STM3675は、Kasumi1 AML細胞株においてベネトクラクスとの相乗的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3675が、以下の表に示されるようにベネトクラクスの減少するIC50をもたらす。

【0348】

図11 - STM3675は、MOLM13 AML細胞株においてベネトクラクスとの相乗的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3675が、以下の表に示されるようにベネトクラクスの減少するIC50をもたらす。

【0349】

〔実施例4：他のAML標準治療薬との組合せ〕

<材料>

- RPMI1640培地、グルタミンなし（Gibco番号31870-025）
- ウシ胎児血清（Sigma F7524-500ML）
- GlutaMAX（商標）サプリメント（Gibco番号35050038）
- ピルビン酸ナトリウム（100mM）（Gibco番号11360039）
- DMSO（Sigma番号D2650）
- DPBS 1×（Gibco番号14190-094）
- IFNガンマ（R/D Systems、照合番号285-IF）（200μg/mL）
- 細胞培養384ウェルプレートS BIO超低接着表面（S BIO、MS-9384WZ）
- Grip Tips Viaflo 384、滅菌（Integra 6464）
- CellTiter-Glo発光細胞生存アッセイ（Promega番号G7571）
- T8+ディスペンスヘッドカセットHP（Fisher番号15429293）
- D4+ディスペンスヘッドカセットHP（Fisher番号15577409）

【0350】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6:細胞株:

細胞株	培養培地	細胞播種	処理時間
Kasumi-1	RPMI 1640 培地 20% FBS、 Glutamax およびピルビン酸 ナトリウム	333 000 個細胞/ml	3 日間
		250 000 個細胞/ml	5 日間
MOLM-13	RPMI 1640 培地 10% FBS、 Glutamax およびピルビン酸 ナトリウム	266 000 個細胞/ml	3 日間
MOLM-14	RPMI 1640 培地 10% FBS、 Glutamax およびピルビン酸 ナトリウム	250 000 個細胞/ml	3 日間

10

20

【0351】

【表 7】

表 7:化合物

化合物	供給業者	照合番号	最高用量
ベネトクラクス(ABT-199)	Interchim	1L2752-10MG	10 μ M
キザルチニブ	MedChemExpress	HY13001	0.1 μ M
ダウノルビシン	Sigma-Aldrich	30450-5MG	10 μ M
シタラビン	Bio-Techne	4520/50mg	10 μ M
5-アザシチジン	Sigma-Aldrich	A2385-100MG	10 μ M

30

【0352】

A. 細胞調製

細胞処理の24時間前に、ホモジナイズし、トリパンブルーで染色し、Cellometer Auto T4を使用して生細胞を計数する。翌日、細胞を培地に400000個細胞/mlで希釈して指数関数的増殖を確実にする。

40

【0353】

処理日に、ホモジナイズし、トリパンブルーで染色し、Cellometer Auto T4を使用して生細胞を計数する。細胞培地に表6に従って適切な細胞播種密度に希釈する。

【0354】

B. 細胞処理

ー D300eナノディスペンサー(Tecan)を使用して、384ウェルプレート中の片対数用量-反応マトリックスおよびDMSOに薬物(表7参照)およびMETTL3阻害剤を分注する。

50

- ー 6×化合物溶液調製：化合物含有プレートに40 μLの細胞培地を添加し、ViaFloデバイス（Integra）を使用してホモジナイズする。
- ー ViaFlowデバイス（Integra）を使用して、1ウェル当たり30 μLの細胞懸濁液を3連384ウェル白色超低吸着表面プレート（Sbio）に分注する。
- ー 6 μLの6×化合物溶液を各30 μLの細胞懸濁液含有プレートに移す。
- ー 37℃、5% CO₂で3～5日間インキュベートする。

【0355】

C. Cell Titer Gloアッセイ

- ー ViaFloデバイス（Integra）を使用して、35 μLのCellTiter-Glo（Promega）をウェル（体積／体積）に添加する。
- ー 最初の1分間は攪拌しながら、暗所中、RTで10分間インキュベートし、EnsiGhtデバイス（Perkin Elmer）で発光を読み取る。

【0356】

D. データ分析

生データを、DMSO対照への正規化によって生存率％に変換した。GraphPad Prismを使用して、標準的な非線形回帰4パラメータ方程式（ $Y = \text{最低} + (\text{最高} - \text{最低}) / (1 + (\text{IC}_{50} / X)^{\text{ヒル勾配}})$ ）最小二乗法に曲線を適合させて、IC₅₀決定を実施し、異なる濃度のMETTL3阻害剤の存在下または非存在下での標準治療のIC₅₀値の比較によって相乗効果を評価した（図12～図19参照）。

【0357】

1. ダウノルビシン（アントラサイクリントポイソメラーゼ2阻害剤）

ダウノルビシンは、AML処置のための標準治療の主要な成分である。

【0358】

相加的相互作用は、組合せによりMETTL3阻害剤の添加で腫瘍細胞生存率の低下が増大するが、IC₅₀値は変化しない場合に起こる。

【0359】

<結果>

図12 ー STM3480は、Kasumi1 AML細胞株においてダウノルビシンとの相加的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3480が減少する生存率をもたらす。ダウノルビシンのIC₅₀の変化は観察されず、相加的相互作用を示す。

【0360】

図12において、STM3480の添加はKasumi1細胞生存率の用量依存的低下をもたらす。400 nMまたは1265 nMのSTM3480の存在下で、ダウノルビシンIC₅₀は有意には変化せず、相加的相互作用を示した。

【0361】

追加のMETTL3阻害剤STM3006を用いたKasumi1細胞株において、同じ相加的相互作用が観察された（図13参照）。

【0362】

図13 ー STM3006は、Kasumi1 AML細胞株においてダウノルビシンとの相加的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3006が減少する生存率をもたらす。ダウノルビシンのIC₅₀の変化は観察されず、相加的相互作用を示す。

【0363】

2. シタラビン（ヌクレオシド類似体）

シタラビンは、AML処置のための標準治療の主要な成分である。

【0364】

<結果>

図14 ー STM3480は、Kasumi1 AML細胞株においてシタラビンとの相加的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3480が減少する生存率をもたらす。シタラビンのIC₅₀の変化は観察されず、相加的相互作用を示す。

【0365】

10

20

30

40

50

図15 - STM3006は、Kasumi1 AML細胞株においてシタラビンとの相加的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3006が減少する生存率をもたらす。シタラビンのIC50の変化は観察されず、相加的相互作用を示す。

【0366】

3. 5'-アザシチジン（低メチル化剤）

<結果>

図16 - STM3480は、Kasumi1 AML細胞株において5'-アザシチジンとの相加的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3480が減少する生存率をもたらす。5'-アザシチジンのIC50の変化は観察されず、相加的相互作用を示す。

【0367】

図17 - STM3006は、Kasumi1 AML細胞株において5'-アザシチジンとの相加的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3006が減少する生存率をもたらす。5'-アザシチジンのIC50の変化は観察されず、相加的相互作用を示す。

【0368】

4. キザルチニブ（FLT3阻害剤）

MOLM-14細胞は、FLT3変異を有し、生存についてFLT3活性に極めて依存することが知られており、キザルチニブなどのFLT3阻害剤に極めて感受性である。

【0369】

<結果>

図18 - STM3480は、FLT3変異MOLM-14 AML細胞株においてキザルチニブとの相加的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3480が減少する生存率をもたらす。キザルチニブのIC50の変化は観察されず、相加的相互作用を示す。

【0370】

図19 - STM3006は、FLT3変異MOLM-14 AML細胞株においてキザルチニブとの相加的相互作用を示し、増加する濃度のSTM3006が減少する生存率をもたらす。キザルチニブのIC50の変化は観察されず、相加的相互作用を示す。

【0371】

本明細書に引用される刊行物、特許出願、および特許を含む全ての参考文献は、全体が参照により、各参考文献が参照により組み込まれることが個別的かつ具体的に示され、本明細書に全体が示されているのと同程度に（法律で許可される最大限の範囲で）、本明細書の一部をなすものとする。

【0372】

全ての見出しおよび小見出しは、便宜上でのみ本明細書において使用されており、本発明をいかなる方法でも限定するものと解釈されるべきではない。

【0373】

本明細書で提供されるあらゆるおよび全ての例または例示的な言語（例えば、「などの」）の使用は、本発明をより良く例証することを意図するものにすぎず、特段の記載のない限り、本発明の範囲に限定を課すものではない。本明細書のいかなる言葉も、あらゆる特段の記載のない要素を本発明の実施にとって必須のものとして示すと解釈されるべきではない。

【0374】

本明細書における特許文書の引用および組み込みは、便宜上でのみ行われており、このような特許文書の有効性、特許性、および／または実行可能性のいかなる見解も反映していない。

【0375】

本発明は、適用法によって許可されるように、本明細書に添付される特段の列挙される主題の全ての修正および等価物を含む。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

【図 2】

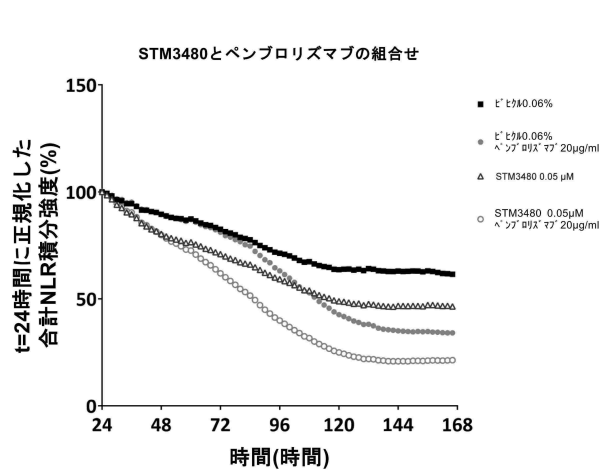


FIGURE 1

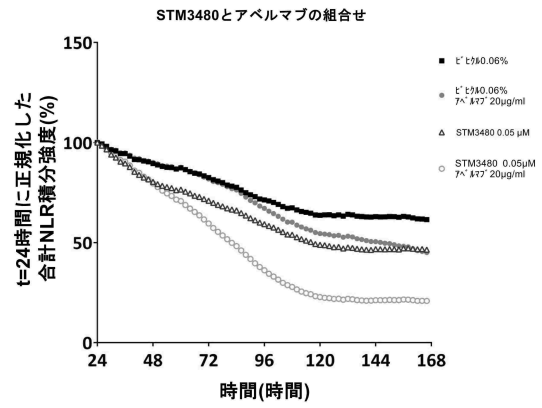


Figure 2

10

20

30

40

50

【図 3】

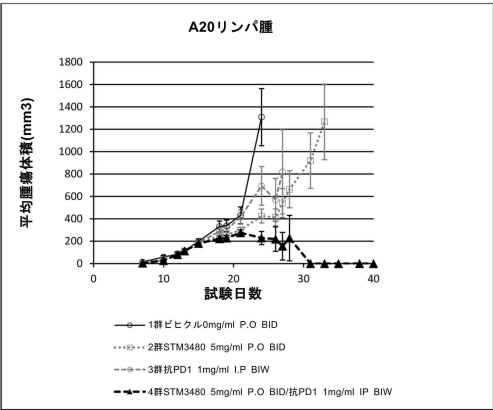


Figure 3

【図 4】

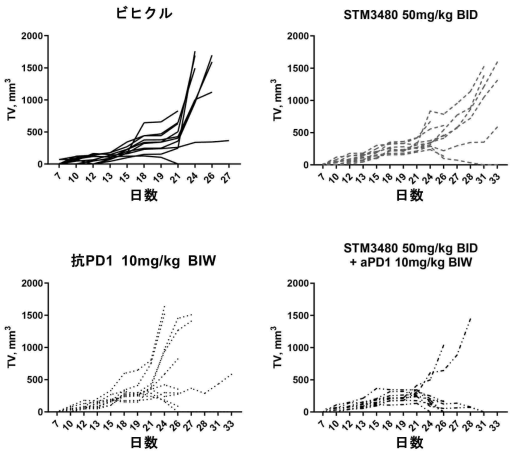


Figure 4

【図 5】

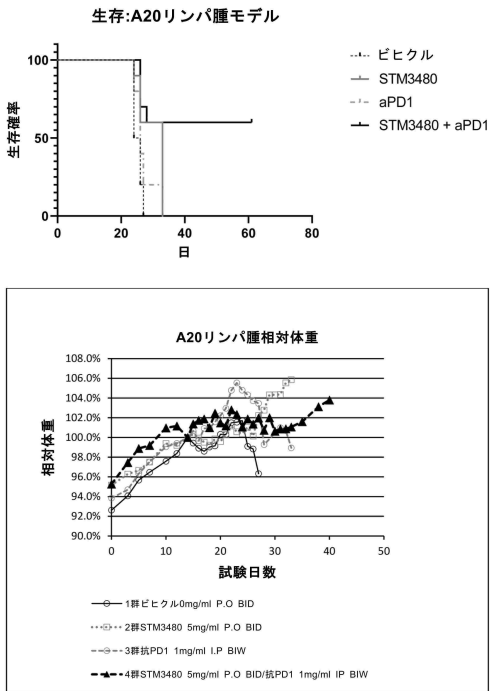


Figure 5

【図 6】

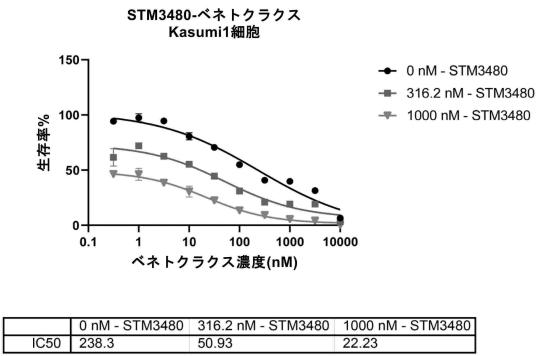


Figure 6

10

20

30

40

50

【 図 7 】

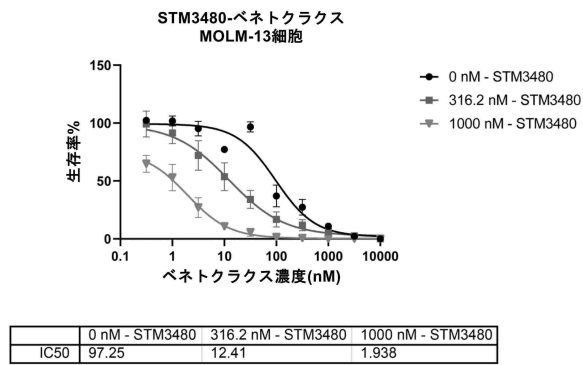


Figure 7

【 図 8 】

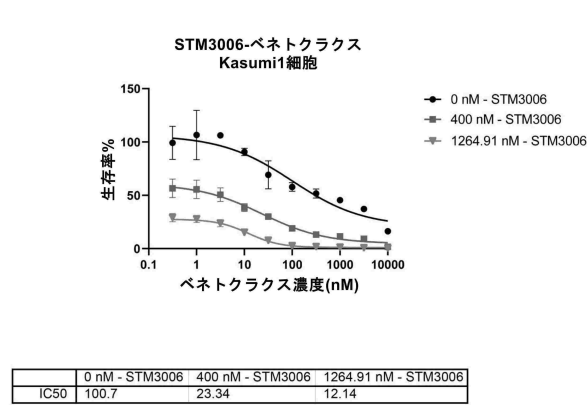


Figure 8

10

【 図 9 】

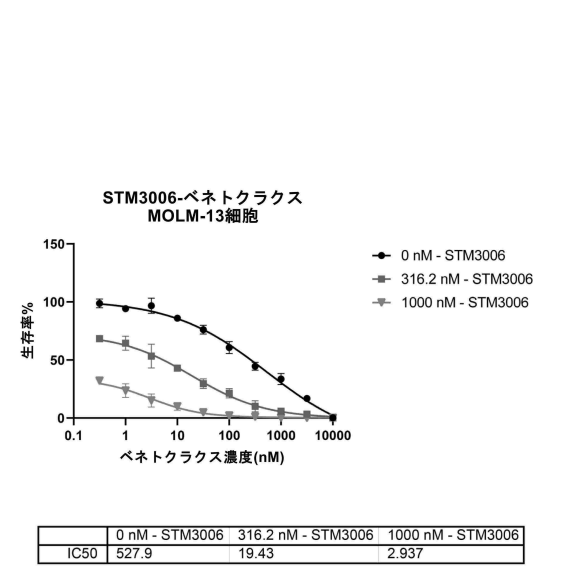


Figure 9

【 図 1 0 】

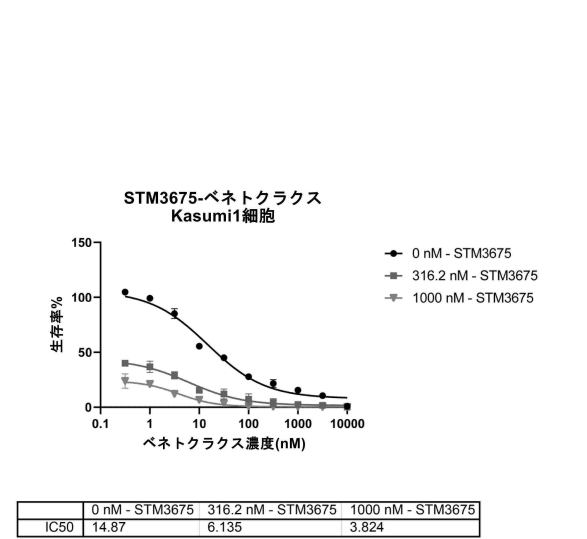


Figure 10

20

30

40

50

【図 1 1】

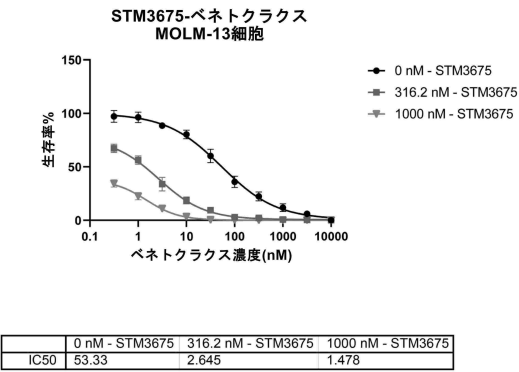


Figure 11

【図 1 2】

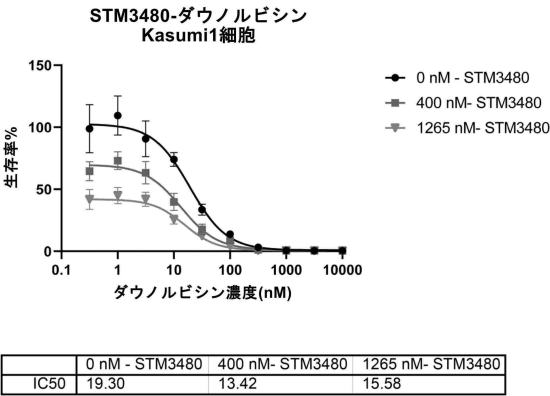


Figure 12

【図 1 3】

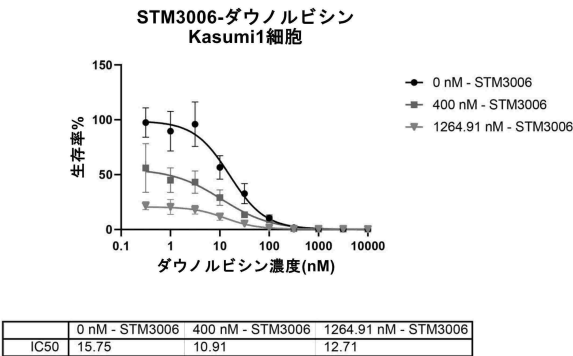


Figure 13

【図 1 4】

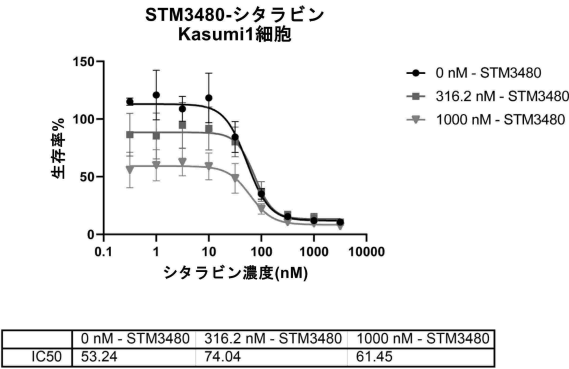


Figure 14

10

20

30

40

50

【図 1 5】

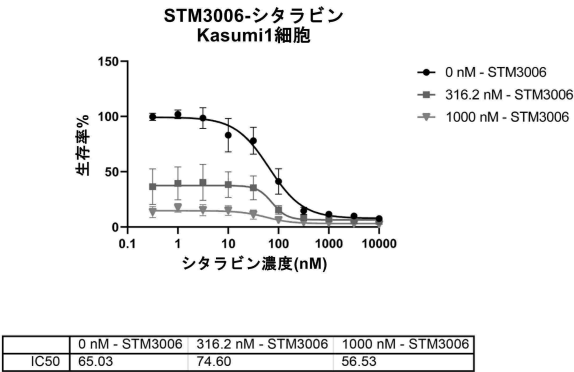


Figure 15

【図 1 6】

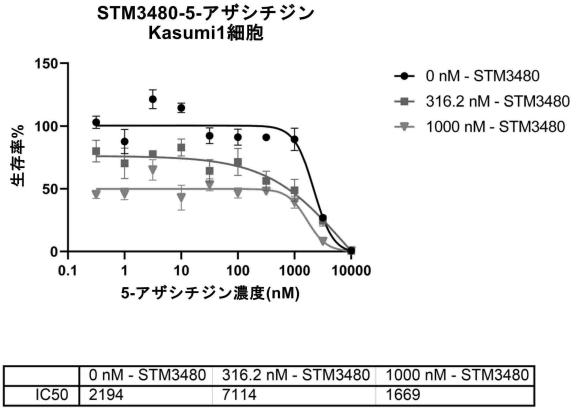


Figure 16

【図 1 7】

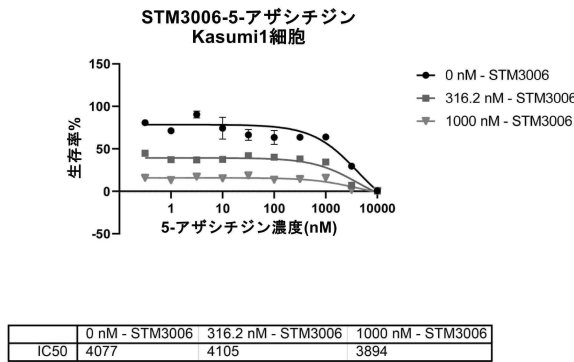


Figure 17

【図 1 8】

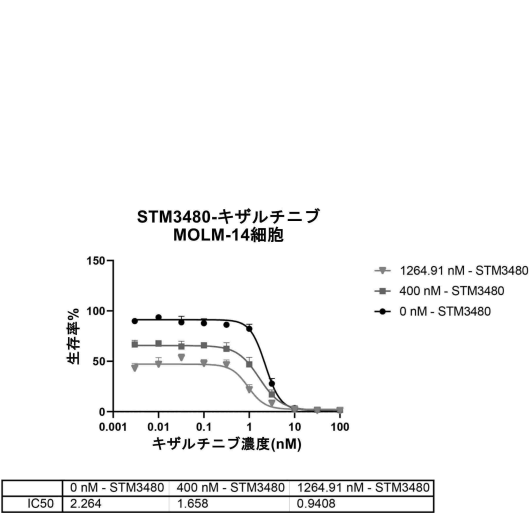


Figure 18

10

20

30

40

50

【図 19】

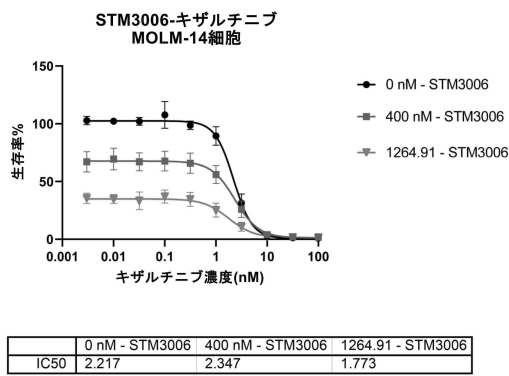


Figure 19

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2022/051400

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/437 A61K31/502 A61K31/5377 A61K31/635 A61K31/704
A61K31/706 A61K31/7068 A61K39/395 A61K45/06 A61P35/00
A61P35/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2020/201773 A1 (STORM THERAPEUTICS LTD [GB]) 8 October 2020 (2020-10-08) page 1, paragraph 1 page 132, line 19 - line 20 page 145, line 19 - line 20 page 163, paragraph 275 - page 167, paragraph 283 page 160, paragraph 250 - page 161, paragraph 252 -----	1, 9-14, 18, 22 1-24
X Y	WO 2020/023360 A1 (UNIV NEW YORK [US]) 30 January 2020 (2020-01-30) page 4, paragraph 7 page 18, paragraph 52 - page 19, paragraph 53 ----- -/--	1-7, 12-16 1-24

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 August 2022

Date of mailing of the international search report

09/09/2022

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Young, Astrid

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2022/051400

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/003330 A1 (CHILDRENS MEDICAL CENTER [US]) 7 January 2021 (2021-01-07)	1-7, 9, 12-16, 22, 24
Y	page 2, line 5 - line 8 page 28, paragraph 4 page 34, line 3 - page 35, paragraph 2 page 35, paragraph 3 - page 37, paragraph 1 page 39, line 5 - line 8 -----	1-24
Y	YANKOVA ELIZA ET AL: "Small-molecule inhibition of METTL3 as a strategy against myeloid leukaemia", NATURE, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 593, no. 7860, 26 April 2021 (2021-04-26), pages 597-601, XP037463731, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/S41586-021-03536-W [retrieved on 2021-04-26] In vivo efficacy of STM2457; page 4, left-hand column - right-hand column, paragraph 4 -----	1-24
X,P	WO 2021/111124 A1 (STORM THERAPEUTICS LTD [GB]) 10 June 2021 (2021-06-10)	1, 8-14, 18-24
Y,P	page 1, paragraph 1 - paragraph 3 page 175, line 23 - line 24 page 176, line 31 - line 32 page 196, paragraph 311 - paragraph 314 page 199, paragraph 342 - page 202, paragraph 350 -----	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2022/051400

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020201773 A1	08-10-2020	CN 113905787 A EP 3946618 A1 JP 2022528562 A WO 2020201773 A1	07-01-2022 09-02-2022 14-06-2022 08-10-2020
WO 2020023360 A1	30-01-2020	US 2021164992 A1 WO 2020023360 A1	03-06-2021 30-01-2020
WO 2021003330 A1	07-01-2021	NONE	
WO 2021111124 A1	10-06-2021	AU 2020394867 A1 CA 3162166 A1 IL 293340 A KR 20220113431 A WO 2021111124 A1	26-05-2022 10-06-2021 01-07-2022 12-08-2022 10-06-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)
A 6 1 K 31/706 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/704
A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 39/395 T
A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/706
A 6 1 K 31/5377

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,J
O,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,M
Z,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,
TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100166268

弁理士 田中 祐

(74)代理人 100180231

弁理士 水島 亜希子

(72)発明者 ラウシュ, オリバー・ラース

英国, ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, バブラハム・リサーチ・キャンパス, モネタ・ビルデ
イング, ストーム・セラピューティクス・リミテッド気付

(72)発明者 アルバーテラ, マーク・ロバート

英国, ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, バブラハム・リサーチ・キャンパス, モネタ・ビルデ
イング, ストーム・セラピューティクス・リミテッド気付

(72)発明者 オフィール・ローゼンフェルト, ヤーラ

英国, ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, バブラハム・リサーチ・キャンパス, モネタ・ビルデ
イング, ストーム・セラピューティクス・リミテッド気付

(72)発明者 ヴァシロウスカイト, リナ

英国, ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, バブラハム・リサーチ・キャンパス, モネタ・ビルデ
イング, ストーム・セラピューティクス・リミテッド気付

F ターム (参考) 4C084 AA20 MA52 MA55 NA05 ZB271 ZB272 ZC202 ZC412 ZC751

4C085 AA14 BB01 BB11 EE03

4C086 AA01 AA02 CB05 CB27 EA10 EA16 EA17 MA02 MA04 MA52
MA55 NA05 NA14 ZB27 ZC41 ZC75