



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117460508 A

(43) 申请公布日 2024. 01. 26

(21) 申请号 202280040000.7

莉娜·瓦西里奥斯凯特

(22) 申请日 2022.06.01

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

(30) 优先权数据

11332

2107907.4 2021.06.02 GB

专利代理师 刘明海 胡彬

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2023.12.04

A61K 31/437 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 35/02 (2006.01)

PCT/GB2022/051400 2022.06.01

A61P 35/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 45/06 (2006.01)

W02022/254216 EN 2022.12.08

A61K 39/395 (2006.01)

(71) 申请人 斯托姆治疗有限公司

A61K 31/7068 (2006.01)

地址 英国剑桥郡

A61K 31/706 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

(72) 发明人 奥利弗·拉尔斯·劳施

A61K 31/635 (2006.01)

马克·罗伯特·阿尔贝泰拉

A61K 31/5377 (2006.01)

雅拉·奥菲尔-罗森菲尔德

A61K 31/502 (2006.01)

权利要求书2页 说明书81页 附图11页

(54) 发明名称

包含METTL3抑制剂和另外的抗癌剂的联合疗法

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗增殖性疾病如癌症的新型联合疗法。联合疗法包括联合施用METTL3抑制剂以及 (i) 免疫肿瘤制剂或疗法; (ii) BCL2抑制剂或其药学上可接受的盐; (iii) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂或其药学上可接受的盐; (iv) 阿糖胞苷或其药学上可接受的盐; (v) 去甲基化剂或其药学上可接受的盐; 或 (vi) FLT3抑制剂或其药学上可接受的盐。

1. 一种组合,其包含METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及:
  - (i) 免疫肿瘤制剂或疗法;
  - (ii) BCL2抑制剂或其药学上可接受的盐;
  - (iii) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂或其药学上可接受的盐;
  - (iv) 阿糖胞苷或其药学上可接受的盐;
  - (v) 去甲基化剂或其药学上可接受的盐;或
  - (vi) FLT3抑制剂或其药学上可接受的盐。
2. 根据权利要求1所述的组合,其中所述免疫肿瘤制剂或疗法选自以下组成的组:免疫检查点抑制剂(如PD1、PD-L1抑制剂、LAG3、CTLA-4、TIGIT、TIM3或VISTA抑制剂)、STING激动剂、TLR激动剂、抗CD137抗体、CD28抗体、OX40刺激剂、CD40抗体、ICOS激动剂、GITR激动剂、A2AR拮抗剂、双特异性T细胞衔接子(BiTE)、溶瘤病毒、癌症疫苗和/或CAR-T细胞疗法。
3. 根据权利要求1或2所述的组合,其中所述免疫肿瘤制剂或疗法是使用免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐进行治疗。
4. 根据权利要求2或3所述的组合,其中所述免疫检查点抑制剂选自PD1、PD-L1抑制剂、LAG3抑制剂和CTLA-4抑制剂。
5. 根据权利要求2至4中任一项所述的组合,其中所述免疫检查点抑制剂选自PD1或PD-L1抑制剂。
6. 根据权利要求2至4中任一项所述的组合,其中所述免疫检查点抑制剂选自BMS-986016/瑞拉利单抗、TSR-033、REGN3767、MGD013(结合PD-1和LAG-3的双特异性DART)、GSK2831781、LAG525、MDX-010/伊匹单抗、AGEN1884和CP-675,206/曲美木单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗和度伐利尤单抗或其药学上可接受的盐。
7. 根据权利要求6所述的组合,其中所述免疫检查点抑制剂选自帕博利珠单抗、纳武单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗和度伐利尤单抗或其药学上可接受的盐。
8. 根据权利要求1所述的组合,其中所述BCL2抑制剂是维奈托克或其药学上可接受的盐。
9. 根据权利要求1所述的组合,其中:

所述蒽环类拓扑异构酶2抑制剂选自柔红霉素、多柔比星、表柔比星或伊达比星或其药学上可接受的盐;

所述去甲基化剂选自5-氮杂胞苷或地西他滨或其药学上可接受的盐;

所述FLT3抑制剂选自索拉非尼、来他替尼、米哌妥林、奎扎替尼、crenolanib或吉列替尼或其药学上可接受的盐。
10. 根据权利要求1至9中任一项所述的组合,其中所述METTL3抑制剂是本文定义的式I、II、VI或VII的化合物或其药学上可接受的盐。
11. 根据权利要求1至9中任一项所述的组合,其中所述METTL3抑制剂选自STM3480、STM3675或STM3006或其药学上可接受的盐。
12. 一种药物产品,其包含根据权利要求1至11中任一项所述的组合。
13. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至11中任一项所述的组合,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。
14. 一种METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中所述METTL3抑制

剂或其药学上可接受的盐与以下药剂联合施用：

- (i) 权利要求1至7中任一项所要求的免疫肿瘤制剂或疗法；
- (ii) 权利要求1或8中所要求的BCL2抑制剂或其药学上可接受的盐；
- (iii) 权利要求1或9中所要求的蒽环类拓扑异构酶2抑制剂或其药学上可接受的盐；
- (iv) 权利要求9中所要求的阿糖胞苷或其药学上可接受的盐；
- (v) 权利要求1或9中所要求的去甲基化剂或其药学上可接受的盐；或
- (vi) 权利要求1或9中所要求的FLT3抑制剂或其药学上可接受的盐。

15. 根据权利要求14所述的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐，其用于治疗癌症，其中所述METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与免疫检查点抑制剂联合施用。

16. 一种METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐，其用于治疗实体肿瘤，其中所述METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与免疫检查点抑制剂联合施用。

17. 根据权利要求15所述的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐，其用于治疗癌症，或根据权利要求16所述的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐，其用于治疗实体肿瘤，其中所述METTL3抑制剂选自STM3480、STM3675或STM3006或其药学上可接受的盐，并且与权利要求4至7中任一项所定义的免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐联合施用。

18. 根据权利要求14所述的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐，其用于治疗癌症，其中所述METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与权利要求1或8中所要求的BCL2抑制剂或其药学上可接受的盐联合施用。

19. 根据权利要求18所述的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐，其用于治疗癌症，其中所述METTL3抑制剂选自STM3480、STM3675或STM3006或其药学上可接受的盐，并且与维奈托克或其药学上可接受的盐联合施用。

20. STM3480或其药学上可接受的盐，其用于治疗急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)或骨髓增生异常综合征(MDS)，其中STM3480与维奈托克或其药学上可接受的盐联合施用。

21. STM3480或其药学上可接受的盐，其用于治疗急性髓性白血病(AML)，其中STM3480与维奈托克或其药学上可接受的盐联合施用。

22. 根据权利要求14所述的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐，其用于治疗癌症，其中所述METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与以下药剂联合施用：

- (i) 权利要求1或9中所要求的蒽环类拓扑异构酶2抑制剂或其药学上可接受的盐；
- (ii) 权利要求9中所要求的阿糖胞苷或其药学上可接受的盐；
- (iii) 权利要求1或9中所要求的去甲基化剂或其药学上可接受的盐；或
- (iv) 权利要求1或9中所要求的FLT3抑制剂或其药学上可接受的盐。

23. 根据权利要求22所述的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐，其用于治疗癌症，其中所述METTL3抑制剂是STM3480。

24. 一种METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐，其用作免疫增敏剂。

## 包含METTL3抑制剂和另外的抗癌剂的联合疗法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗癌症的新型联合疗法。

### 背景技术

[0002] 癌症是由不受控制和不受调节的细胞增殖引起的。近几十年来,究竟是什么导致细胞恶性化,并以不受控制和不受调节的方式增殖,一直是密集研究的焦点。这项研究已经确定了许多已知与恶性肿瘤相关的分子靶点和关键代谢途径。

[0003] 尽管在癌症治疗方面取得了许多进展,但仍然需要能提供更好治疗效果的新疗法。

[0004] 一个备受关注的特定靶点是METTL3。 $m^6A$ -甲基腺苷( $m^6A$ )是一种丰富的内部RNA修饰,主要由METTL3-METTL14甲基转移酶复合物催化。 $m^6A$ 甲基转移酶METTL3与急性髓性白血病(AML)的发生和维持有关。Yankova等人(Nature: volume 593, pages 597-601 (2021))描述了STM2457的鉴定和表征,这是一种高效力、高选择性的首创METTL3催化抑制剂。使用STM2457治疗后,AML生长减少,分化和凋亡增加。这些细胞效应伴随着已知致白血病mRNA上 $m^6A$ 水平的选择性降低,其表达降低,与翻译缺陷一致。在多种AML小鼠模型中,体内药理抑制METTL3会导致移植受损和存活时间延长,特别是针对AML的关键干细胞亚群。因此, METTL3是一种潜在的抗AML治疗策略,靶向RNA修饰酶代表了更普遍的抗癌治疗的有前途的途径。

[0005] 国际专利公开号W02020/050898描述了适用于治疗癌症的其他小分子METTL3抑制剂。

[0006] METTL3抑制剂明显显示出治疗AML和其他癌症的前景。然而,总是需要确定新的治疗策略,其可以用来提高治疗效果。

[0007] 本发明是根据上述内容设计的。

### 发明内容

[0008] 1. METTL3抑制剂与免疫肿瘤制剂(如免疫检查点抑制剂)的组合

[0009] 本文实施例部分中提供的数据显示,(当与溶媒对照和单独用METTL3抑制剂或免疫检查点抑制剂治疗相比时)METTL3抑制剂化合物STM3480与免疫检查点抑制剂(抗PD1和抗PD-L1)联合施用导致所观察到的抗肿瘤免疫反应显著增加。提供了用于肿瘤杀伤共培养细胞测定(参见实施例1)以及使用A20 B细胞淋巴瘤模型、EMT6乳腺癌模型和CT26结肠直肠癌模型的体内研究(参见实施例2)的数据。总的来说,这些数据表明METTL3抑制剂与免疫检查点抑制剂一起施用显著增强了抗肿瘤免疫反应。因此, METTL3抑制可能在使癌细胞对免疫检查点抑制剂疗法敏感中起作用。

[0010] 因此,一方面,本发明涉及一种本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,其用作免疫增敏剂。

[0011] 本发明还涉及本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用作免疫

增敏剂的药物中的用途。

[0012] 本发明还涉及如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与免疫肿瘤制剂或疗法(如免疫检查点抑制剂(如PD1、PD-L1抑制剂、LAG3、CTLA-4、TIGIT、TIM3或VISTA抑制剂)、STING激动剂、TLR激动剂、抗CD137抗体、CD28抗体、OX40刺激剂、CD40抗体、ICOS激动剂、GITR激动剂、A2AR拮抗剂、双特异性T细胞衔接子(BiTE)、溶瘤病毒、癌症疫苗和/或CAR-T细胞疗法)联合施用。

[0013] 本发明还涉及本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与免疫肿瘤制剂或疗法(如免疫检查点抑制剂(如PD1、PD-L1抑制剂、LAG3、CTLA-4、TIGIT、TIM3或VISTA抑制剂)、STING激动剂、TLR激动剂、抗CD137抗体、CD28抗体、OX40刺激剂、CD40抗体、ICOS激动剂、GITR激动剂、A2AR拮抗剂、双特异性T细胞衔接子(BiTE)、溶瘤病毒、癌症疫苗和/或CAR-T细胞疗法)联合施用。

[0014] 本发明还涉及一种治疗癌症的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,联合免疫肿瘤制剂或疗法(如免疫检查点抑制剂(如PD1、PD-L1抑制剂、LAG3、CTLA-4、TIGIT、TIM3或VISTA抑制剂)、STING激动剂、TLR激动剂、抗CD137抗体、CD28抗体、OX40刺激剂、CD40抗体、ICOS激动剂、GITR激动剂、A2AR拮抗剂、双特异性T细胞衔接子(BiTE)、溶瘤病毒、癌症疫苗和/或CAR-T细胞疗法)。

[0015] 合适地,本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与免疫肿瘤制剂或疗法(如免疫检查点抑制剂(如PD1、PD-L1抑制剂、LAG3、CTLA-4、TIGIT、TIM3或VISTA抑制剂)、STING激动剂、TLR激动剂、抗CD137抗体、CD28抗体、OX40刺激剂、CD40抗体、ICOS激动剂、GITR激动剂、A2AR拮抗剂、双特异性T细胞衔接子(BiTE)、溶瘤病毒、癌症疫苗和/或CAR-T细胞疗法)同时、依次或分别施用。

[0016] 在一个方面,本发明涉及一种组合,其包含如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0017] 另一方面,本发明涉及一种药物产品,其包含本文定义的组合。

[0018] 另一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含如本文定义的组合和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0019] 另一方面,本发明涉及一种如本文定义的组合、或一种如本文定义的药物产品、或一种如本文定义的药物组合物,其用于治疗。

[0020] 另一方面,本发明涉及一种如本文定义的组合、或一种如本文定义的药物产品、或一种如本文定义的药物组合物,其用于治疗癌症。

[0021] 另一方面,本发明涉及本文定义的组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0022] 另一方面,本发明涉及一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文定义的组合。

[0023] 另一方面,本发明涉及一种增强对肿瘤的免疫反应的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的本文定义的组合。

[0024] 另一方面,本发明涉及如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与免疫检查点抑制剂或

其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0025] 另一方面,本发明涉及一种免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中所述免疫检查点抑制剂与本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0026] 另一方面,本发明涉及本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述药物与免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0027] 另一方面,本发明涉及免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述药物与本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0028] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐彼此依次、分别或同时施用。

[0029] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症或增强本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐的作用的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者分别、依次或同时施用治疗有效量的本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0030] 另一方面,本发明涉及一种增强对肿瘤的免疫反应的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐彼此依次、分别或同时施用。

[0031] 合适地,所述癌症是实体肿瘤。

[0032] 2. METTL3抑制剂与BCL2抑制剂(如维奈托克(Venetoclax))的组合

[0033] 实施例部分中提供的数据显示,当与BCL2抑制剂(维奈托克)联合施用时,METTL3抑制剂化合物STM3480、STM3006和STM3675导致所观察到的抗癌效果协同增加。提供了Kasumi1和MOLM13 AML细胞系的数据(参见实施例3)。总之,这些数据表明METTL3抑制协同增强了BCL2抑制剂(例如维奈托克)疗法的抗肿瘤作用。因此,METTL3抑制剂与BCL2抑制剂(例如维奈托克)的组合为其中BCL2抑制剂疗法有益的疾病或病症(例如,治疗癌症,如急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)和骨髓增生异常综合征(MDS))提供了有希望的疗法。

[0034] 因此,本发明还涉及一种如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗其中BCL2抑制剂疗法有益的疾病或病症(例如治疗癌症),其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与BCL2抑制剂(例如维奈托克)联合施用。

[0035] 本发明还涉及本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗其中BCL2抑制剂疗法有益的疾病或病症(例如治疗癌症)的药物中的用途,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与BCL2抑制剂(例如维奈托克)联合施用。

[0036] 本发明还涉及一种治疗其中BCL2抑制剂疗法有益的疾病或病症(例如治疗癌症)的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可

接受的盐,联合BCL2抑制剂(例如维奈托克)。

[0037] 合适地,本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与BCL2抑制剂(例如维奈托克)疗法同时、依次或分别施用。

[0038] 在一个方面,本发明涉及一种组合,其包含如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐。

[0039] 另一方面,本发明涉及一种药物产品,其包含上文定义的组合。

[0040] 另一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含如上文所定义的组合和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0041] 另一方面,本发明涉及一种如上文所定义的组合、或一种如上文所定义的药物产品、或一种如上文所定义的药物组合物,其用于治疗。

[0042] 另一方面,本发明涉及一种如本文定义的组合、或一种如上文所定义的药物产品、或一种如上文所定义的药物组合物,其用于治疗其中BCL2抑制剂疗法有益的疾病或病症(例如治疗癌症)。

[0043] 另一方面,本发明涉及上文定义的组合在制备用于治疗其中BCL2抑制剂疗法有益的疾病或病症(例如治疗癌症)的药物中的用途。

[0044] 另一方面,本发明涉及一种治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法,其中BCL2抑制剂疗法在所述疾病或病症中是有益的(例如治疗癌症),所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的上文定义的组合。

[0045] 另一方面,本发明涉及如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0046] 另一方面,本发明涉及一种BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中所述BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐与本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0047] 另一方面,本发明涉及本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述药物与BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0048] 另一方面,本发明涉及BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述药物与本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0049] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐彼此依次、分别或同时施用。

[0050] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症或增强BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐的作用的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者分别、依次或同时施用治疗有效量的BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐和本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0051] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症或增强本文定义的METTL3抑制剂或其药学上

可接受的盐的作用的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者分别、依次或同时施用治疗有效量的本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐。

[0052] 合适地,癌症选自急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)和骨髓增生异常综合征(MDS)。

[0053] 3. METTL3抑制剂与蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(如柔红霉素(daunorubicin))、阿糖胞苷、去甲基化剂(如5-氮杂胞苷(5-azacitidine)或地西他滨(decitabine))或FLT3抑制剂(如奎扎替尼(quizartinib))的组合

[0054] 本文实施例部分中提供的数据显示,当与用于AML治疗的各种标准治疗药物如柔红霉素、阿糖胞苷、5-氮杂胞苷和奎扎替尼联合施用时,METTL3抑制剂化合物STM3480和STM3006在Kasumi1或MOLM-14AML细胞系中产生增强的治疗效果(参见实施例4)。总之,这些数据表明施用METTL3抑制剂可增强AML标准治疗药剂(包括蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(如柔红霉素)、阿糖胞苷、去甲基化剂(如5-氮杂胞苷或地西他滨)和/或FLT3抑制剂(如奎扎替尼))的抗肿瘤作用。

[0055] 因此,METTL3抑制剂与蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素)、阿糖胞苷、去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨)和/或FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)的组合为癌症(例如急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)和骨髓增生异常综合征(MDS))的治疗提供了有希望的治疗策略。

[0056] 因此,本发明还涉及如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与一种或多种选自以下的其他药剂或其药学上可接受的盐联合施用:

[0057] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[0058] (ii) 阿糖胞苷;

[0059] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[0060] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)。

[0061] 本发明还涉及本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与一种或多种选自以下的其他药剂或其药学上可接受的盐联合施用:

[0062] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[0063] (ii) 阿糖胞苷;

[0064] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[0065] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)。

[0066] 本发明还涉及一种治疗癌症的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,联合一种或多种选自以下的其他药剂:

[0067] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[0068] (ii) 阿糖胞苷;

[0069] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[0070] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼);

[0071] 或其药学上可接受的盐。

[0072] 合适地,本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与以下药剂或其药学上可接受的盐同时、依次或分别施用:

[0073] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[0074] (ii) 阿糖胞苷;

[0075] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[0076] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)。

[0077] 在一个方面,本发明涉及一种组合,其包含如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及一种或多种选自以下的其他药剂:

[0078] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[0079] (ii) 阿糖胞苷;

[0080] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[0081] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼);

[0082] 或其药学上可接受的盐。

[0083] 另一方面,本发明涉及一种药物产品,其包含如上文所定义的组合。

[0084] 另一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含如上文所定义的组合和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0085] 另一方面,本发明涉及一种如上文所定义的组合、或一种如上文所定义的药物产品、或一种如上文所定义的药物组合物,其用于治疗。

[0086] 另一方面,本发明涉及一种如上文所定义的组合、或一种如上文所定义的药物产品、或一种如上文所定义的药物组合物,其用于治疗癌症。

[0087] 另一方面,本发明涉及上文定义的组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0088] 另一方面,本发明涉及一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的上文定义的组合。

[0089] 另一方面,本发明涉及如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与一种或多种选自以下的其他药剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用:

[0090] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[0091] (ii) 阿糖胞苷;

[0092] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[0093] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)。

[0094] 另一方面,本发明涉及一种选自以下的药剂:

[0095] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[0096] (ii) 阿糖胞苷;

[0097] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[0098] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼);

[0099] 或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中所述药剂或其药学上可接受的盐与本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0100] 另一方面,本发明涉及本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述药物与一种或多种选自以下的其他药剂或其药学上

可接受的盐同时、分别或依次施用：

[0101] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素)；

[0102] (ii) 阿糖胞苷；

[0103] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨)；或者

[0104] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)。

[0105] 另一方面,本发明涉及选自以下的药剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途：

[0106] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素)；

[0107] (ii) 阿糖胞苷；

[0108] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨)；或者

[0109] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)；

[0110] 其中所述药物与本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0111] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及选自以下的药剂：

[0112] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素)；

[0113] (ii) 阿糖胞苷；

[0114] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨)；或者

[0115] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)；

[0116] 或其药学上可接受的盐,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与所述药剂或其药学上可接受的盐彼此依次、分别或同时施用。

[0117] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症或增强选自以下的药剂或其药学上可接受的盐的作用的方法：

[0118] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素)；

[0119] (ii) 阿糖胞苷；

[0120] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨)；或者

[0121] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)；

[0122] 所述方法包括向需要这种治疗的患者分别、依次或同时施用治疗有效量的所述药剂或其药学上可接受的盐和本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0123] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症或增强本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐的作用的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者分别、依次或同时施用治疗有效量的本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及选自以下的药剂：

[0124] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素)；

[0125] (ii) 阿糖胞苷；

[0126] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨)；或者

[0127] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)；

[0128] 或其药学上可接受的盐。

[0129] 合适地,癌症选自急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细

胞性淋巴瘤 (SLL) 和骨髓增生异常综合征 (MDS), 尤其是AML。

[0130] 本文所述的本发明的任何一个具体方面的优选、合适和可选特征也是任何其他方面的优选、合适和可选特征。

## 具体实施方式

### [0131] 定义

[0132] 除非另有说明, 说明书和权利要求书中使用的以下术语具有以下陈述的以下含义。

[0133] 应当理解, 对“治疗”的提及包括预防以及减轻所确定的病况症状。因此, 对状态、病症或病况进行“治疗”包括: (1) 预防或延迟可能患有或易患该状态、病症或病况但尚未经历或未显示该状态、病症或病况的临床或亚临床症状的人中该状态、病症或病况的临床症状的出现; (2) 抑制该状态、病症或病况, 即阻止、减少或延迟该疾病的发展或其复发 (在维持治疗的情况下) 或其至少一种临床或亚临床症状, 或 (3) 缓解或减轻该疾病, 即引起该状态、病症或病况或至少一种其临床或亚临床症状的消退。

[0134] “治疗有效量”是指化合物的量, 当施用于哺乳动物以治疗疾病时, 其足以对该疾病实现这种治疗。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0135] “抑制剂”可以是多肽、核酸、碳水化合物、脂质、小分子量化合物、寡核苷酸、寡肽、siRNA、反义物、重组蛋白、抗体、肽体 (peptibody) 或其缀合物或融合蛋白。关于siRNA的综述, 见Milhavet O, Gary DS, Mattson MP. (Pharmacol Rev. 2003Dec; 55(4): 629-48)。关于反义物的综述, 见Opalinska JB, Gewirtz AM. Sci STKE. 2003Oct 28; 2003(206): p47。小分子量化合物是指分子量小于2000道尔顿、小于1000道尔顿、小于700道尔顿或小于500道尔顿的化合物。

[0136] 对本文定义的抑制剂的“药学上可接受的盐”的提及是指适用于药物用途的任何盐形式。药学上可接受的盐的实例包括本发明抑制剂的酸加成盐, 其是足够碱性的, 例如, 与例如无机酸或有机酸, 例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸甲烷磺酸或马来酸形成的酸加成盐。此外, 本发明抑制剂的合适的药学上可接受的盐是碱金属盐 (例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐 (例如钙盐或镁盐)、铵盐或与提供药学上可接受的阳离子的有机碱形成的盐 (例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟乙基) 胺形成的盐), 其是足够酸性的。

[0137] 本文提及本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐, 以及免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐, 在适当的情况下, 包括抑制剂的任何异构体、互变异构体、多晶型物、无定形物和溶剂化物 (例如水合物) 形式。抑制剂也可以以前药的形式施用, 该前药在人体或动物体内分解释放出活性抑制剂。前药的实例包括可在抑制剂化合物的羧基或羟基上形成的抑制剂的体内可裂解的酯衍生物, 以及可在抑制剂化合物的羧基或氨基上形成的体内可裂解的酰胺衍生物。多种形式的前药已经描述于, 例如下列文件中: -

[0138] a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

[0139] b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

[0140] 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);

[0141] d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

[0142] e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

[0143] f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);

[0144] g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; 和

[0145] h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987。

[0146] 除非另有说明, 否则本文提及本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与另一种药剂或其药学上可接受的盐“联合”施用, 或反之亦然, 包括抑制剂彼此依次、分别或同时施用。

[0147] 如本文所用, “同时施用”是指两种药剂(如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐, 和免疫检查点抑制剂)在相同时间施用的疗法, 合适地作为单一疗法。

[0148] 如本文所用, “依次施用”是指一种药剂在另一种药剂之后施用, 然而, 每种药剂的施用之间的时间间隔使得两种药剂能够同时发挥治疗作用。因此, “依次”施用可以允许一种药剂在另一种药剂之后的几秒、几分钟或几小时内施用, 前提是第一种施用药剂的循环半衰期使得它们都以治疗有效量同时存在。药剂的施用之间的时间延迟可以根据药剂的确切性质、药剂之间的相互作用以及它们各自的半衰期而变化。

[0149] 如本文所用, “分别施用”是指一种药剂在另一种药剂之后施用, 然而, 施用之间的时间间隔使得当施用第二种药剂时, 第一种施用药剂不再呈现治疗有效量。因此, 这两种药剂分别发挥其治疗效果。然而, 两种药剂分别起治疗作用时观察到的总体治疗效果可能大于任一种药剂单独使用时的效果。

[0150] 如本文所用, “受试者”和/或“患者”合适地指哺乳动物(例如, 人类和非人类哺乳动物, 如家畜(牛、绵羊、山羊)或伴侣动物(猫、狗、马、兔)。合适地, 受试者和/或患者是人。

[0151] 如本文所用, “药物产品”是指包含药物的产品。例如, 药物产品的实例包括医疗装置、药物组合物和成套试剂盒(kit of parts), 合适地, 该成套试剂盒包括一个或多个装置、容器和/或药物。

[0152] 本发明的联合疗法

[0153] METTL3抑制剂

[0154] 本发明在于认识到METTL3抑制剂是可与下列药剂联合使用的可行药物:

[0155] (i) 免疫肿瘤制剂(例如免疫检查点抑制剂);

[0156] (ii) BCL2抑制剂(例如维奈托克);

[0157] (iii) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[0158] (iv) 阿糖胞苷;

[0159] (v) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨); 和/或

[0160] (vi) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)。

[0161] 任何合适的METTL3抑制剂都可用于本文定义的联合疗法中。

[0162] 合适的METTL3抑制剂的实例包括：

[0163] (i) 国际专利公开号W02020/050898中定义的化合物，其具有下文列出的通式I；

[0164] (ii) 下文列表1中列出的式I的具体化合物；

[0165] (iii) 下文定义的式(II)、(VI)或(VII)的化合物；

[0166] (iv) 下文列表2中列出的式II的具体化合物；或者

[0167] (v) 下文进一步定义的具体化合物STM3006、STM3480和STM3675。

[0168] (i) 国际专利公开号W02020/050898中定义的化合物

[0169] 国际专利公开号W02020/050898的全部内容通过引用并入本文。

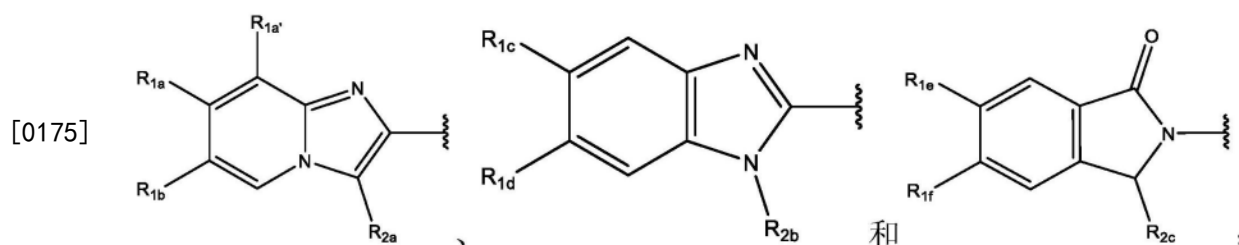
[0170] 其中定义的化合物具有下式(I)：

[0171] X-Y-Z

[0172] (I)

[0173] 其中：

[0174] X选自：



[0176] 其中：

[0177]  $R_{1a}$ 、 $R_{1b}$ 、 $R_{1c}$ 、 $R_{1d}$ 、 $R_{1e}$ 和 $R_{1f}$ 独立地选自氢、氰基、卤素或下式的基团：

[0178]  $-L_{1a}-L_{1b}-Q_1$

[0179] 其中

[0180]  $L_{1a}$ 不存在或选自 $C_{1-3}$ 亚烷基和 $C_{3-5}$ 亚环烷基，其中 $C_{1-3}$ 亚烷基和 $C_{3-5}$ 亚环烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：芳基、芳基-(1-2C)烷基、杂芳基、芳基-(1-2C)烷基、 $C_{1-3}$ 烷基、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、卤素、羟基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、-O- $C_{3-4}$ 环烷基、 $NH_2$ 或氧代；其中任意-O- $C_{3-6}$ 环烷基、芳基、芳基-(1-2C)烷基、杂芳基、芳基-(1-2C)烷基或 $C_{1-3}$ 烷基任选地进一步被一个或多个选自以下的取代基取代：氰基、羟基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、-O- $C_{3-4}$ 环烷基、或 $NH_2$ ；其中-O- $C_{3-6}$ 环烷基任选地进一步被以下取代基取代：卤素、氰基或羟基；或 $C_{1-3}$ 亚烷基任选地与3至5元环烷基或杂环、或者螺环体系螺稠合，它们各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： $C_{1-2}$ 烷基、 $C_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、羟基、 $C_{1-2}$ 烷氧基、卤素或 $C_{1-2}$ 卤代烷氧基；

[0181]  $L_{1b}$ 不存在或选自O、S、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $N(R_f)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(R_f)$ 、 $N(R_f)C(O)$ 、 $N(R_f)C(O)N(R_g)$ 、 $S(O)_2N(R_f)$ 、或 $N(R_f)SO_2$ ，其中 $R_f$ 和 $R_g$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-3}$ 烷基，其中 $C_{1-3}$ 烷基任选地进一步被以下取代基取代：氰基、羟基、 $C_{1-2}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-2}$ 卤代烷氧基、 $NH_2$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基或3至6元杂环基，其中 $C_{3-6}$ 环烷基或3至6元杂环基又任选地进一步被以下取代基取代：卤素、羟基、 $C_{1-2}$ 烷氧基或 $C_{1-2}$ 卤代烷氧基；且

[0182]  $Q_1$ 是氢、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基(包括螺环碳环和桥连的 $C_{3-8}$ 环烷基)、 $C_{2-3}$ 烯基、 $C_{2-3}$ 炔基、芳基、杂环基(包括单环或双环杂环体系、螺环杂环体系或桥连的杂环体系)或杂芳基；且其中 $Q_1$ 任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： $C_{1-4}$ 烷基、卤素、三氟甲基、三

氟甲氧基、氨基、氧代、氰基、羟基、羧基、氨甲酰基、氨磺酰基、 $\text{NR}_t\text{R}_u$ 、 $\text{OR}_t$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_t$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_t$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_t$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_t)\text{R}_u$ 、 $\text{N}(\text{R}_t)\text{C}(\text{O})\text{R}_u$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_t\text{R}_u$ 、 $\text{S}(\text{O})_y\text{R}_t$  (其中 $y$ 是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_t)\text{R}_u$ 、 $\text{N}(\text{R}_t)\text{SO}_2\text{R}_u$ 或 $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_t\text{R}_u$  (其中 $z$ 是1、2或3), 其中 $\text{C}_{1-4}$ 烷基又任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 氰基、羟基、 $\text{C}_{1-2}$ 烷氧基、卤素、 $\text{C}_{1-2}$ 卤代烷氧基、 $-\text{O}-\text{C}_3$ 环烷基, 其中 $-\text{O}-\text{C}_3$ 环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代; 且其中 $\text{R}_t$ 和 $\text{R}_u$ 各自独立地选自氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基; 或者

[0183]  $\text{Q}_1$  任选地被一个或多个下式的基团取代:

[0184]  $-\text{L}_{1c}-\text{L}_{1d}-\text{Z}_1$

[0185] 其中

[0186]  $\text{L}_{1c}$  不存在或者是任选地被 $\text{C}_{1-2}$ 烷基或氧代取代的 $\text{C}_{1-3}$ 亚烷基;

[0187]  $\text{L}_{1d}$  不存在或选自 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_v)$ 、 $\text{N}(\text{R}_v)\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}_v)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_w)$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_v)$ 、或 $\text{N}(\text{R}_v)\text{SO}_2$ , 其中 $\text{R}_v$ 和 $\text{R}_w$ 各自独立地选自氢或 $\text{C}_{1-2}$ 烷基; 且

[0188]  $\text{Z}_1$  是 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基 (包括螺环碳环和桥连的 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基)、杂环基 (包括单环或双环杂环体系、螺环杂环体系或桥连的杂环体系)、芳基或杂芳基; 其中 $\text{Z}_1$ 任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:  $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、杂环基、卤素、 $\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、氰基、羟基、 $\text{NR}_{t1}\text{R}_{u1}$ 、 $\text{OR}_{t1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{t1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{t1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_{t1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{t1})\text{R}_{u1}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{t1})\text{C}(\text{O})\text{R}_{u1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{t1}\text{R}_{u1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_y\text{R}_{t1}$  (其中 $y$ 是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{t1})\text{R}_{u1}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{t1})\text{SO}_2\text{R}_{u1}$ 或 $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_{t1}\text{R}_{u1}$  (其中 $z$ 是1、2或3), 其中 $\text{R}_{t1}$ 和 $\text{R}_{u1}$ 各自独立地选自氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基; 且当 $\text{Z}_1$ 是 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基或杂环基时,  $\text{Z}_1$ 任选地与 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基或杂环基环螺稠合;

[0189]  $\text{R}_{1a}$  选自氢、卤素和甲基;

[0190]  $\text{R}_{2a}$ 、 $\text{R}_{2b}$ 和 $\text{R}_{2c}$ 选自氢、卤素或下式的基团:

[0191]  $-\text{L}_{2a}-\text{L}_{2b}-\text{Q}_2$

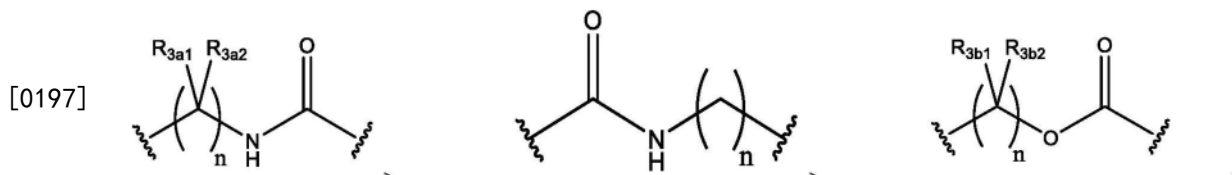
[0192] 其中

[0193]  $\text{L}_{2a}$  不存在或者是任选地被 $\text{C}_{1-2}$ 烷基或氧代取代的 $\text{C}_{1-3}$ 亚烷基;

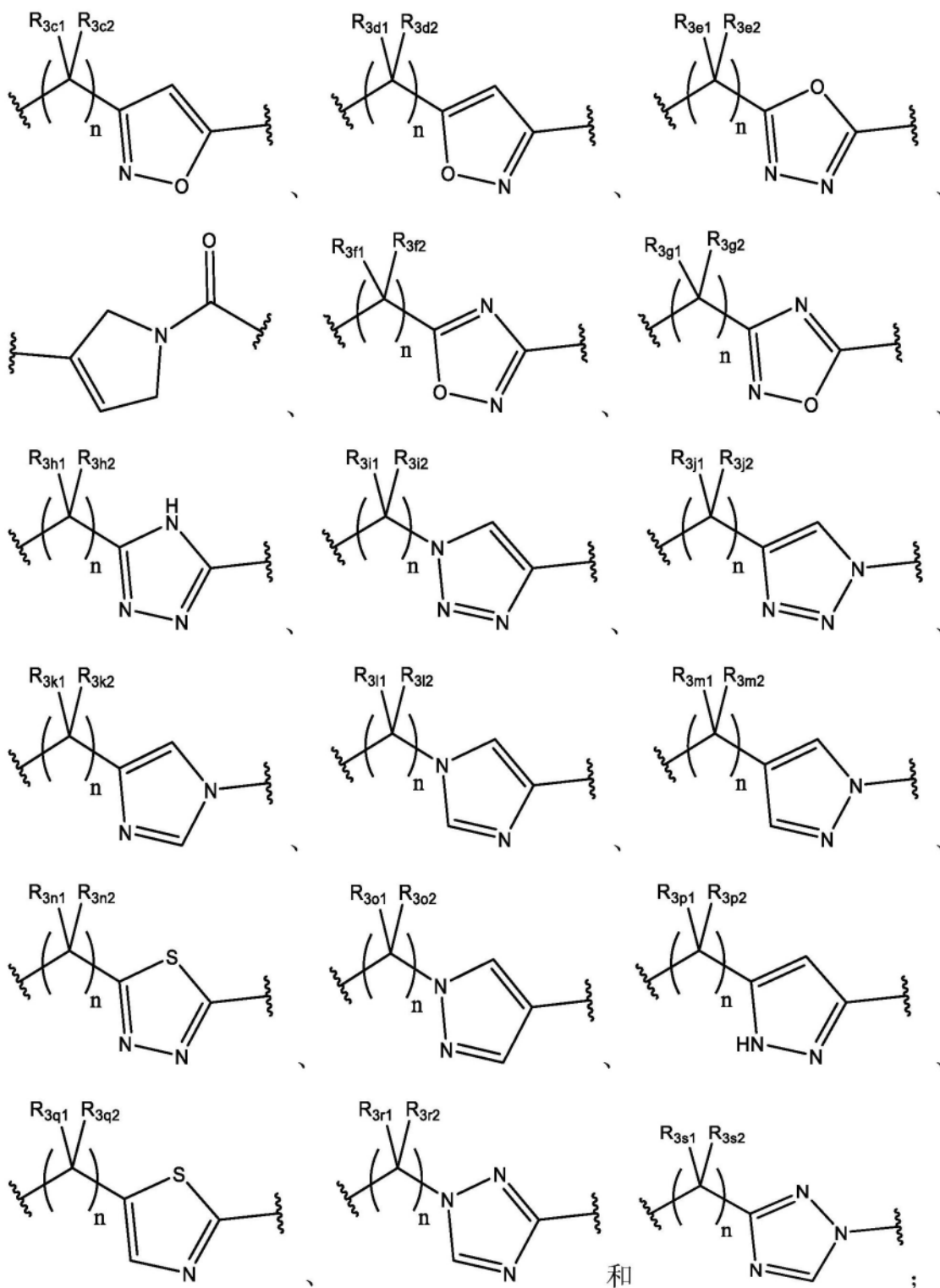
[0194]  $\text{L}_{2b}$  不存在或选自 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{N}(\text{R}_n)$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_n)$ 、 $\text{N}(\text{R}_n)\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}_n)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_o)$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_n)$ 、或 $\text{N}(\text{R}_n)\text{SO}_2$ , 其中 $\text{R}_n$ 和 $\text{R}_o$ 各自独立地选自氢或 $\text{C}_{1-2}$ 烷基; 且

[0195]  $\text{Q}_2$  是氢、氰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基, 它们各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨甲酰基、氨磺酰基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{NR}_p\text{R}_q$ 、 $\text{OR}_p$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_p$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_p$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_p$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_p)\text{R}_q$ 、 $\text{N}(\text{R}_p)\text{C}(\text{O})\text{R}_q$ 、 $\text{S}(\text{O})_y\text{R}_p$  (其中 $y$ 是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_p)\text{R}_q$ 、 $\text{N}(\text{R}_p)\text{SO}_2\text{R}_q$ 或 $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_p\text{R}_q$  (其中 $z$ 是1、2或3), 其中 $\text{R}_p$ 和 $\text{R}_q$ 各自独立地选自氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0196]  $\text{Y}$ 选自:



[0198]



[0199] 其中:

[0200]  $R_{3a1}$ 、 $R_{3b1}$ 、 $R_{3c1}$ 、 $R_{3d1}$ 、 $R_{3e1}$ 、 $R_{3f1}$ 、 $R_{3g1}$ 、 $R_{3h1}$ 、 $R_{3i1}$ 、 $R_{3j1}$ 、 $R_{3k1}$ 、 $R_{3l1}$ 、 $R_{3m1}$ 、 $R_{3n1}$ 、 $R_{3o1}$ 、 $R_{3p1}$ 、 $R_{3q1}$ 、 $R_{3r1}$ 和 $R_{3s1}$ 独立地选自氢(包括氘)、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-4}$ 环烷基、羟基和卤素;且其中 $C_{1-6}$ 烷基、或 $C_{3-4}$ 环烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、氨基、氰基和羟基;

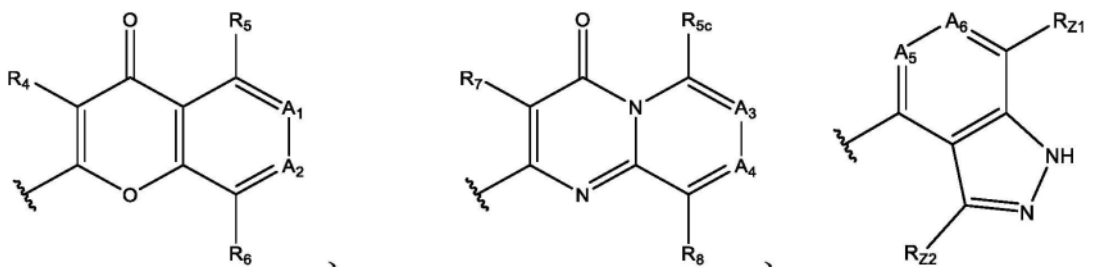
[0201]  $R_{3a2}$ 、 $R_{3b2}$ 、 $R_{3c2}$ 、 $R_{3d2}$ 、 $R_{3e2}$ 、 $R_{3f2}$ 、 $R_{3g2}$ 、 $R_{3h2}$ 、 $R_{3i2}$ 、 $R_{3j2}$ 、 $R_{3k2}$ 、 $R_{3l2}$ 、 $R_{3m2}$ 、 $R_{3n2}$ 、 $R_{3o2}$ 、 $R_{3p2}$ 、 $R_{3q2}$ 、 $R_{3r2}$ 和 $R_{3s2}$ 是氢或卤素;

[0202] 条件是当 $n=1$ 或 $n=2$ 时且它们所连接的碳原子与氧或氮原子相连时, $R_{3a1}$ 、 $R_{3b1}$ 、

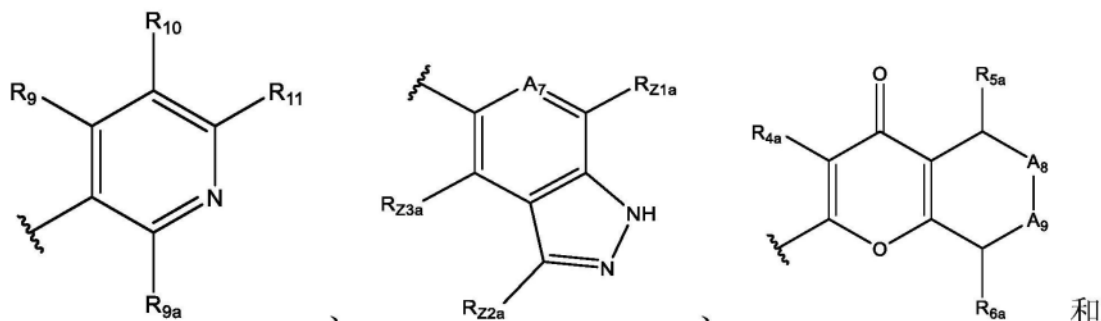
$R_{3i1}$ 、 $R_{3i1}$ 、 $R_{3o1}$ 、 $R_{3r1}$ 、 $R_{3a2}$ 、 $R_{3b2}$ 、 $R_{3i2}$ 、 $R_{3i2}$ 、 $R_{3o2}$ 和 $R_{3s1}$ 不可以是卤素；

[0203] 或者 $R_{3a1}$ 和 $R_{3a2}$ 、 $R_{3b1}$ 和 $R_{3b2}$ 、 $R_{3c1}$ 和 $R_{3c2}$ 、 $R_{3d1}$ 和 $R_{3d2}$ 、 $R_{3e1}$ 和 $R_{3e2}$ 、 $R_{3f1}$ 和 $R_{3f2}$ 、 $R_{3g1}$ 和 $R_{3g2}$ 、 $R_{3h1}$ 和 $R_{3h2}$ 、 $R_{3i1}$ 和 $R_{3i2}$ 、 $R_{3j1}$ 和 $R_{3j2}$ 、 $R_{3k1}$ 和 $R_{3k2}$ 、 $R_{3l1}$ 和 $R_{3l2}$ 、 $R_{3m1}$ 和 $R_{3m2}$ 、 $R_{3n1}$ 和 $R_{3n2}$ 、 $R_{3o1}$ 和 $R_{3o2}$ 、 $R_{3p1}$ 和 $R_{3p2}$ 、 $R_{3q1}$ 和 $R_{3q2}$ 、或 $R_{3r1}$ 和 $R_{3r2}$ 或 $R_{3s1}$ 和 $R_{3s2}$ 可以连接,使得它们与它们所连接的碳原子一起形成螺稠合的 $C_{3-4}$ 环烷基,其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、甲基、氨基、氰基和羟基;

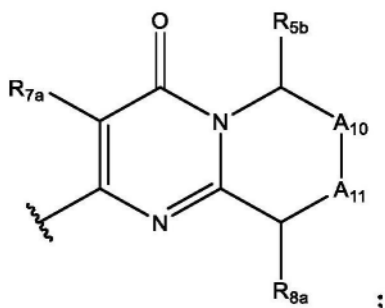
[0204] Z选自:



[0205]



[0206]



[0207] 其中:

[0208]  $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_{4a}$ 和 $R_{7a}$ 独立地选自氢、卤素、氰基和甲基;

[0209]  $R_5$ 、 $R_{5a}$ 、 $R_{5b}$ 和 $R_{5c}$ 独立地选自氢、卤素、氰基和甲基;

[0210]  $R_6$ 、 $R_8$ 、 $R_{6a}$ 和 $R_{8a}$ 独立地选自氢、卤素、氰基和甲基;

[0211]  $R_9$ 、 $R_{9a}$ 、 $R_{10}$ 和 $R_{11}$ 独立地选自氢、 $NH_2$ 、卤素、氰基和 $C_{1-6}$ 烷基;或者

[0212]  $R_9$ 与 $R_{10}$ 可以连接在一起形成稠合的5元或6元饱和或不饱和环体系,或者 $R_{10}$ 与 $R_{11}$ 可以连接在一起形成稠合的5元或6元饱和或不饱和环体系;

[0213] 其中稠合的5元或6元饱和或不饱和环体系中的任一个可以任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: $C_{1-2}$ 烷基、氰基、 $C_{1-2}$ 卤代烷基、羟基、 $C_{1-2}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-2}$ 卤代烷氧基、 $NR_{1ia}R_{1ja}$ 或 $S(O)_{0-2}R_{1ia}R_{1ja}$ ,其中 $R_{1ia}$ 和 $R_{1ja}$ 是氢或 $C_{1-2}$ 烷基;

[0214]  $R_{2i}$ 和 $R_{2ia}$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、氰基、卤素、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $-O-C_{3-6}$ 环烷基,其中 $C_{3-6}$ 环烷基和 $-O-C_{3-6}$ 环烷基任选地被卤素、甲基或甲氧基

中的一种或多种取代；

[0215]  $R_{22}$ 和 $R_{22a}$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、氰基、卤素、 $NH_2$ 和 $C_{1-4}$ 烷氧基；

[0216]  $R_{23a}$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、氰基、卤素、 $NH_2$ 和 $C_{1-4}$ 烷氧基；

[0217]  $A_1$ 选自 $CR_{12}$ 和N；

[0218]  $A_2$ 选自 $CR_{13}$ 和N；

[0219]  $A_3$ 选自 $CR_{14}$ 和N；

[0220]  $A_4$ 选自 $CR_{15}$ 和N；

[0221]  $A_5$ 选自 $CR_{16}$ 和N；

[0222]  $A_6$ 选自 $CR_{17}$ 和N；

[0223]  $A_7$ 选自 $CR_{18}$ 和N；

[0224]  $A_8$ 选自 $CR_{19}R_{20}$ 和 $NR_{21}$ ；

[0225]  $A_9$ 选自 $CR_{22}R_{23}$ 和 $NR_{24}$ ；

[0226]  $A_{10}$ 选自 $CR_{25}R_{26}$ 和 $NR_{27}$ ；

[0227]  $A_{11}$ 选自 $CR_{28}R_{29}$ 和 $NR_{30}$ ；

[0228]  $R_{12}$ 和 $R_{14}$ 独立地选自氢、卤素、氰基和 $C_{1-4}$ 烷基；

[0229]  $R_{13}$ 选自氢、卤素、氰基、甲氧基和甲基；

[0230]  $R_{15}$ 选自氢、卤素、氰基、甲氧基和甲基；

[0231]  $R_{16}$ 选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-4}$ 环烷基、3至4元杂环基和 $C_{3-4}$ 环烷氧基；

[0232]  $R_{17}$ 选自氢、羟基、卤素、氰基、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5或6元或杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基、-O- $C_{3-6}$ 环烷基、杂环基、-O-杂环基(碳连接的)、 $-(OCH_2CH_2)_m-NR_qR_r$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-OCH_3$ (其中m是1至6的整数)、 $NR_qR_r$ 、 $-C(O)-NR_qR_r$ 、 $-C(O)OR_q$ ；

[0233] 其中 $R_q$ 和 $R_r$ 各自独立地是氢、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3至6元碳连接的杂环基，其中 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3至6元碳连接的杂环基可以任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： $C_{1-2}$ 烷基、氰基、 $C_{1-2}$ 卤代烷基、羟基、 $C_{1-2}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-2}$ 卤代烷氧基、 $NR_{1ea}R_{1fa}$ 或-S(O) $_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$ ，其中 $R_{1ea}$ 和 $R_{1fa}$ 是H或 $C_{1-2}$ 烷基；

[0234] 或者 $R_q$ 和 $R_r$ 连接在一起，使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环，其可以任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： $C_{1-2}$ 烷基、氰基、 $C_{1-2}$ 卤代烷基、羟基、 $C_{1-2}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-2}$ 卤代烷氧基；

[0235] 其中任意 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5或6元或杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基、-O- $C_{3-6}$ 环烷基、杂环基或-O-杂环基(碳连接的)任选地进一步被一个或多个选自以下的取代基取代： $C_{1-2}$ 烷基、氰基、 $C_{1-2}$ 卤代烷基、羟基、 $C_{1-2}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-2}$ 卤代烷氧基、 $NR_{1ea}R_{1fa}$ 或-S(O) $_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$ ，其中 $R_{1ea}$ 和 $R_{1fa}$ 是H或 $C_{1-2}$ 烷基；

[0236]  $R_{18}$ 选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、5或6元杂芳基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-4}$ 环烷基、3至4元杂环基和 $C_{3-4}$ 环烷氧基；

[0237]  $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{25}$ 和 $R_{26}$ 选自氢、卤素、氰基和 $C_{1-4}$ 烷基；

[0238]  $R_{22}$ 和 $R_{23}$ 选自氢、卤素、氰基和甲基；

[0239]  $R_{28}$ 和 $R_{29}$ 选自氢、甲氧基和甲基；

- [0240]  $R_{21}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{27}$ 和 $R_{30}$ 是氢；且
- [0241]  $n$ 是0、1或2；
- [0242] 条件是,化合物不是:
- [0243] 2-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑；
- [0244] 2-((6-氯-1-苯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑；
- [0245] N-({6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺。
- [0246] (ii) 式I的具体化合物-列表1
- [0247] 国际专利公开号W02020/050898中公开的式I的具体化合物包括以下列表1中的任何一种或其药学上可接受的盐:
- [0248] 列表1
- [0249] N-({6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [0250] N-({7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [0251] N-({6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [0252] N-({6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [0253] N-({7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [0254] N-({6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [0255] N-({7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [0256] N-({6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-6-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [0257] N-({7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [0258] 6-溴-N-({6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [0259] 6-溴-N-({7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [0260] N-({6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺；
- [0261] N-({咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺；
- [0262] 6-乙炔基-N-({6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [0263] N-({6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；
- [0264] N-({7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺；
- [0265] N-({7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；
- [0266] N-({6-氰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；
- [0267] 8-甲氧基-N-({6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；
- [0268] N-({6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺；
- [0269] 7-氯-N-({6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；
- [0270] N-({6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺；

- [0271] N-({6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0272] N-({6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0273] N-({7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0274] N-({咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0275] N-({8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0276] N-({6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-甲酰胺;
- [0277] N-({7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0278] N-(2-羟基-1-({6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0279] 4-(3-({咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羰基)-1H-吡唑;
- [0280] N-[(6-{{(吡啶-3-基)甲基}氨基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺];
- [0281] N-[(6-{{(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基}氨基}咪唑并[1,2a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺];
- [0282] N-{{6-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0283] N-{{6-(1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0284] N-[[6-(3-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0285] N-({6-[(吡啶-3-基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0286] N-({6-[(哌嗪-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0287] N-{{6-(氨基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0288] N-{{6-(乙酰胺基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0289] {6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基-1H-吡唑-4-羧酸酯;
- [0290] {6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基-1H-吡唑-4-羧酸酯盐酸盐;
- [0291] N-{{6-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0292] N-({6-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0293] N-({6-[(甲基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0294] N-({6-[(甲基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺二盐酸盐;
- [0295] N-[(6-{{(2-羟基乙基)氨基}甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺];
- [0296] N-[(6-{{(2,2,2-三氟乙基)氨基}甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺];
- [0297] N-{{6-(1-羟基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0298] N-({6-[(羟基(苯基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

- [0299] N-({6-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0300] N-{{6-(氨基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0301] 4-氧代-N-[(6-{{(2,2,2-三氟乙基)氨基}甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0302] N-[(6-{{(2-羟基乙基)氨基}甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0303] 4-氧代-N-[(6-{{(2-苯基乙基)氨基}甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0304] N-({6-[(苄基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0305] 4-氧代-N-[(6-{{(3-苯基丙基)氨基}甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0306] N-({6-[(羟基(苯基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0307] N-{{6-(1-羟基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0308] N-({6-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0309] N-({6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0310] N-({7-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0311] N-{{6-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0312] 2-(1H-吡啶-4-基)-5-[(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-1,3,4-噁二唑;
- [0313] N-{{6-(2-氨基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0314] N-({6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0315] 4-氧代-N-{{6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基}-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0316] N-(2-{2-[(4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲酰胺基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;
- [0317] N-苄基-2-[(4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲酰胺基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺;
- [0318] N-[(6-{{(环己基甲基)氨基}甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺;

- [0319] 7-氯-N-[(6-{[(环己基甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺;
- [0320] 6-氯-N-[(6-{[(环己基甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺;
- [0321] N-[(6-{[(环己基甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0322] 6-氨基-N-[(6-{[(环己基甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]吡啶-3-甲酰胺;
- [0323] N-[(6-{[(苄氧基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0324] N-[(6-{[(苄基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0325] N-[(6-{[(环己基甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-7-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺;
- [0326] N-[(6-{[(环己基甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-7-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺;
- [0327] N-[(6-{[(环己基甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0328] 8-氯-N-[(6-{[(环己基甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺;
- [0329] 6-溴-N-[(6-{[(环己基甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0330] N-[(6-{[(环己基甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]喹啉-3-甲酰胺;
- [0331] N-[(6-{1-[(环己基甲基)氨基]乙基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0332] 6-氯-N-[(6-{[(环己基甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0333] 4-[5-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1H-吡啶;
- [0334] 4-[1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-1H-吡啶;
- [0335] N-[(6-{[(3-氯苯基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0336] N-[(6-{[(1-环己基-2-羟基乙基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0337] 4-氧代-N-[[6-((吡啶-3-基)甲基)氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0338] N-[[6-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0339] N-[(6-{[(环己基甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-

吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0340] N- {[6- ([ (4-氯苯基) 甲基] 氨基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0341] N- [(6- {[ 苄基 (甲基) 氨基] 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0342] 4-氧代-N- {[6- ([ (1R)-1-苯基乙基] 氨基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0343] 4-氧代-N- {[6- ([ (1S)-1-苯基乙基] 氨基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0344] N- {[6- ([ (2-氟苯基) 甲基] 氨基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0345] 4-氧代-N- [(6- {[ (2-苯基丙烷-2-基) 氨基] 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0346] N- {[6- ([ (3-氟苯基) 甲基] 氨基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0347] N- {[6- ([ (4-氟苯基) 甲基] 氨基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0348] 4-氧代-N- [(6- {[ (4,4,4-三氟丁基) 氨基] 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0349] N- {[6- ([ (氧杂环己烷-4-基) 甲基] 氨基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0350] N- {[6- ([ (3,3-二氟环丁基) 甲基] 氨基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0351] N- [(6- {[ (环丙基甲基) 氨基] 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0352] 4-氧代-N- [(6- {[ (3,3,3-三氟丙基) 氨基] 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0353] N- ({6- [(环己基氨基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0354] 4-氧代-N- ({6- ([ (3- (三氟甲基) 双环[1.1.1]戊烷-1-基] 甲基) 氨基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0355] N- {[6- ([ (氧杂环己烷-2-基) 甲基] 氨基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0356] 4-氧代-N- [(6- {[ (3-苯基氧杂环丁烷-3-基) 氨基] 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0357] N- {[6- ([ (氧杂环己烷-3-基) 甲基] 氨基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0358] N- {[6- ([ (1-氟环己基) 甲基] 氨基) 甲基] 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲基} -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

- [0359] N- {[6- ({[(3-环丙基苯基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0360] N- [(6- {[ (3,3-二甲基丁基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0361] 4-氧代-N- {[6- ({[2- (三氟甲氧基)乙基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0362] 4-氧代-N- {[6- ({[(氧杂环戊烷-2-基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0363] N- [(6- {[ (2-甲磺酰基乙基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0364] 4-氧代-N- ({6- [(3-苯基吡咯烷-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0365] N- [(6- {[ (1-环己基环丙基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0366] 4-氧代-N- {[6- ({[(1,3-噻唑-5-基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0367] 3- {[ ({2- [(4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲酰胺基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基]氨基}甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯;
- [0368] N- {[6- ({[(4,4-二氟环己基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0369] 2- {[ ({2- [(4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲酰胺基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基]氨基}甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯;
- [0370] N- [(6- {[ (2-环丙基乙基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0371] 4-氧代-N- ({6- [(哌啶-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0372] 4-氧代-N- ({6- [( {[1- (2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基]甲基}氨基}甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0373] N- {[6- ({[(1-甲基环己基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0374] 4-氧代-N- {[6- ({[2- (吡啶-3-基)乙基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0375] N- {[6- ({[(1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0376] N- ({6- [(环丙基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0377] N- [(6- {[ (3,3-二氟环丁基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0378] N- {[6- ({[(氧杂环丁烷-3-基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲

基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0379] 4-氧代-N-{{6-([[(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基}-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0380] N-[(6-{[(2,2-二甲基丙基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0381] N-[(6-{[(环己基甲基)(甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0382] N-[(6-{[(4,4-二氟环己基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0383] N-({6-[( {双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0384] 4-氧代-N-({6-[( {[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0385] 4-氧代-N-({6-[( {[(2R)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0386] N-[(6-{[(2,2-二氟乙基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0387] 4-氧代-N-{{6-([[(氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基}-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0388] N-{{6-([[(1-甲基环丙基)甲基]氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0389] 4-氧代-N-[(6-{[(氧杂环戊烷-3-基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0390] 3-甲基-2-[( {2-[( {4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基}甲酰胺基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲基)氨基]丁酸甲酯;

[0391] N-[(6-{[(氧杂环己烷-3-基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0392] 4-氧代-N-{{6-([[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0393] N-({6-[(环丁基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0394] N-({6-[(叔丁基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0395] N-[(6-{[(2-氟乙基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0396] N-({6-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0397] 4-氧代-N-({6-[(4-苯基哌嗪-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

- [0398] 4-氧代-N-({6-[(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0399] N-({6-[(二乙基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0400] 4-氧代-N-({6-[(吡咯烷-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0401] 4-氧代-N-[(6-{[3-(吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0402] N-[(6-{[(二环丙基甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0403] N-[(6-{[(环丙基甲基)(甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0404] N-({6-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0405] 4-氧代-N-[(6-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0406] N-({6-[(3-甲基哌啶-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0407] 4-氧代-N-[(6-{[(螺[2.2]戊烷-1-基)甲基]氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0408] N-({6-[(3,3-二甲基哌啶-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0409] 4-氧代-N-[(6-{[3-(三氟甲基)哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0410] N-({6-[(5,5-二甲基氧杂环戊烷-2-基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0411] N-({6-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0412] N-[(6-{[(3-甲氧基丙基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0413] N-[(6-{[(1-甲基环己基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0414] N-({6-[(4,4-二甲基氧杂环戊烷-2-基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0415] N-[(6-{[(1-甲基环戊基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0416] 4-氧代-N-({6-[(丙基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0417] N-({6-[(3,3-二甲基氧杂环戊烷-2-基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-

2-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0418] N-[(6-{[(2-甲基丙基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0419] N-{[6-({[2-(叔丁氧基)乙基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0420] N-[(6-{[(4-氯苯基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0421] N-{[6-({[2-(氧杂环己烷-2-基)乙基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0422] N-({6-[(4-苄基哌啶-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0423] 4-氧代-N-({6-[(4-苯氧基哌啶-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0424] N-{[6-({[(2,2-二氟环丙基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0425] N-{[6-({[(2,2-二甲基环丙基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0426] N-{[6-({[(2-甲基氧杂环戊烷-2-基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0427] N-({6-[(4-叔丁基哌啶-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0428] N-[(6-{[(4-叔丁基环己基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0429] N-[(6-{[(2-环戊基乙基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0430] N-[(6-{[4-(2,2-二甲基丙酰基)哌嗪-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0431] N-({6-[(4-乙酰基哌嗪-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0432] N-{[6-({[7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0433] N-({6-[(4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0434] N-({6-[(2,2-二甲基哌啶-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0435] 4-氧代-N-[(6-{[(2,3,3-三甲基丁烷-2-基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0436] N-[(6-{[(5-氟吡啶-2-基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

- [0437] N-({6-[(1,1'-双(环丙烷))-1-基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0438] N-({6-[(1-氟环戊基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0439] N-({6-[(2,6-二甲基吗啉-4-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0440] 1-({2-[(4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲酰胺基]甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲基)哌啶-3-羧酸甲酯;
- [0441] N-[(6-[(2-氟-2-甲基丙基)氨基]甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0442] N-[(6-[(1-环己基乙基)氨基]甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0443] N-[(6-[(2-环丙基乙基)(甲基)氨基]甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0444] N-[(6-[(2,2-二甲基丙基)(甲基)氨基]甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0445] N-({6-[(1-氟环丁基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0446] N-({6-[(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0447] N-({6-[(3,3-二氟哌啶-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0448] N-({6-[(1-羟基环己基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0449] N-[(6-[(环戊基甲基)氨基]甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0450] N-({6-[(3,3-二氟环戊基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0451] N-[(6-[(环丁基甲基)氨基]甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0452] N-({6-[(2-(3,3-二氟环丁基)乙基)氨基]甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0453] N-({6-[(2-氟环丁基)甲基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0454] N-({6-[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0455] N-({6-[(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0456] 4-氧代-N-({6-[(1r,3r)-3-氟环丁基]甲基}氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-

2-基}甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0457] 4-氧代-N-({6-[(2-苯基乙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0458] N-({6-[2-(苄基氨基)乙基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0459] N-({6-[2-(环己基氨基)乙基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0460] 4-氧代-N-({6-[(苯基甲酰胺基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0461] N-({6-[(环己基甲酰胺基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0462] 4-氧代-N-{{6-([ (哌啶-3-基) 甲基) 氨基] 甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0463] 4-氧代-N-{{6-([ (哌啶-2-基) 甲基) 氨基] 甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0464] N-[(6-{[(氮杂环丁烷-3-基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0465] N-({6-[(环己基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺;

[0466] N-[(6-{[(2-环丙基乙基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺;

[0467] 4-氧代-N-({6-[(哌啶-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4H-色烯-2-甲酰胺;

[0468] N-{{6-([ (4-氯苯基) 甲基) 氨基] 甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺;

[0469] N-({6-[(苄基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺;

[0470] N-{{6-([ (1-甲基环己基) 甲基) 氨基] 甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺;

[0471] N-[(6-{[(2,2-二甲基丙基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺;

[0472] 4-氧代-N-[(7-{[(2-苯基乙基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0473] N-[(7-{[(环己基甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0474] N-[(7-{[(环丙基甲基)氨基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0475] N-[(6-{1-[(环己基甲基)氨基]环丙基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

- [0476] N- {[6-(2-氨基-3-苯基丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0477] (环己基甲基)[(2-{[4-(1H-吡唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基]胺;
- [0478] N-(环己基甲基)-2-{[4-(1H-吡唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺;
- [0479] (2,2-二甲基丙基)[(2-{[4-(1H-吡唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基]胺;
- [0480] 4-[1-((6-[ (4,4-二甲基哌啶-1-基) 甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-1H-吡唑;
- [0481] [(2-{[4-(6-溴-1H-吡唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基][(3,3-二氟环丁基)甲基]胺;
- [0482] [(2-{[4-(6-溴-1H-吡唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基](2,2-二甲基丙基)胺;
- [0483] [(2-{[4-(6-溴-1H-吡唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基](环己基甲基)胺;
- [0484] 6-溴-4-[1-((6-[ (4,4-二甲基哌啶-1-基) 甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-1H-吡唑;
- [0485] (2-{[4-(6-溴-1H-吡唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲醇;
- [0486] (2,2-二甲基丙基)[(2-{[4-(1H-吡唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基]胺;
- [0487] ((环己基甲基)[1-(2-{[4-(1H-吡唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙基]胺);
- [0488] (2,2-二甲基丙基)((2-[ (4-{1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)胺;
- [0489] {2-[ (4-{1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲醇;
- [0490] N-((6-[ (3R,5S)-5-叔丁基吗啉-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0491] N-((6-[ (3S,5R)-5-叔丁基吗啉-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0492] N-((6-[ (3S,5R)-5-环己基吗啉-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0493] N-((6-[ (3S,5R)-5-环己基吗啉-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0494] N-((6-[ (3S,5R)-5-环己基吗啉-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺;
- [0495] N-((6-[4-(2,2-二甲基丙基)吗啉-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-氧

代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0496] N-({6-[(3S,5R)-5-甲基吗啉-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;和

[0497] N-{{6-[(9-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂卓-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0498] 4-[1-[[6-[(环丁基甲基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]三唑-4-基]-1H-吡唑-6-醇;

[0499] 4-[1-[[6-[(1-羟基环丁基)甲基氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]三唑-4-基]-1H-吡唑-6-醇;

[0500] 1-[[[2-[[4-(5-甲氧基-1H-吡唑-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基氨基]甲基]环丁醇;

[0501] 1-[[[2-[[4-(6-甲氧基-1H-吡唑-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基氨基]甲基]环丁醇;

[0502] N-(环丁基甲基)-1-[2-[[4-(6-甲氧基-1H-吡唑-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲胺;

[0503] N-(环丁基甲基)-1-[2-[[4-(5-甲氧基-1H-吡唑-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲胺;

[0504] 4-[1-[(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]三唑-4-基]-1H-吡唑-3-胺

[0505] N-[[6-[[[(1-甲氧基环丁基)甲基氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0506] N-[[6-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0507] N-[[6-[[[(2-氰基-2-甲基-丙基)氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0508] N-[[6-[[[(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)甲基氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0509] 4-氧代-N-[[6-[(螺[3.3]庚烷-2-基甲基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0510] 4-氧代-N-[[6-[(螺[2.3]己烷-5-基甲基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0511] N-[[6-[(1-双环[1.1.1]戊烷基甲基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0512] 4-氧代-N-[[6-[(螺[2.3]己烷-2-基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0513] N-[[6-[[[(2-甲氧基-2-甲基-丙基)氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0514] N-[[6-[[[(1-甲基环丁基)甲基氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0515] N-[[6-(丁基氨基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]

嘧啶-2-甲酰胺;

[0516] N-[[6-[[[(1-羟基环戊基)甲基氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0517] N-[[6-[(2-甲基丁基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0518] N-[[6-[(2-环丁基乙基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0519] N-[[6-[[[(2-羟基-2-甲基-丙基)氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0520] N-[[6-[[[(1-羟基环丁基)甲基氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0521] N-[[6-[(2-羟基丁基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0522] N-[[6-[[[(3-甲基环丁基)甲基氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0523] N-[[6-[[[(3,3-二甲基环丁基)甲基氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0524] N-[[6-[(2,2-二甲基丁基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0525] N-[[6-[[[(2S)-2-甲基丁基]氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0526] 1-[[[2-[[4-(6-溴-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基氨基]甲基]环己醇;

[0527] 1-[[[2-[[4-(6-溴-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基氨基]甲基]环丁醇;

[0528] 1-[2-[[4-(6-溴-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-(环丁基甲基)甲胺;

[0529] 4-[1-[[6-[(环丁基甲基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]三唑-4-基]-1H-吡啶-6-羧酸;

[0530] 4-[1-[[6-[(环丁基甲基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]三唑-4-基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0531] 4-[1-[[6-[(环丁基甲基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]三唑-4-基]-N,N-二甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0532] [4-[1-[[6-[(环丁基甲基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]三唑-4-基]-1H-吡啶-6-基]-吗啉代-甲酮;

[0533] 4-[1-[[6-[(环丁基甲基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]三唑-4-基]-N-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0534] 1-[2-[[4-(6-氯-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-(环丁基甲基)甲胺;

- [0535] 1-[[[2-[[4-(6-氯-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基氨基]甲基]环丁醇;
- [0536] N-[[2-[[4-(6-氯-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]-2,2-二甲基-丙烷-1-胺;
- [0537] N-(环丁基甲基)-1-[2-[[4-(7-氟-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲胺;
- [0538] 1-[[[2-[[4-(7-氟-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基氨基]甲基]环己醇;
- [0539] N-(环己基甲基)-1-[2-[[4-(7-氟-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲胺;
- [0540] 1-[[[2-[[4-(7-氟-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基氨基]甲基]环丁醇;
- [0541] 1-[[[2-[[4-(7-氟-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基氨基]甲基]环戊胺;
- [0542] N-[[6-[(4,4-二甲基-1-哌啶基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-5-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0543] N-(环丁基甲基)-1-[2-[[4-(6-吗啉代-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲胺;
- [0544] 6-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]-N-[[6-[(4,4-二甲基-1-哌啶基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0545] N-[[6-[1-(环丁基甲基氨基)-2-苯基-乙基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0546] N-[[6-[1-[双(环丁基甲基)氨基]-2-苯基-乙基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0547] 1-[2-[[4-(7-氯-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-(环丁基甲基)甲胺;
- [0548] 1-[[[2-[[4-(7-氯-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基氨基]甲基]环丁醇;
- [0549] [2-[[4-(6-氟-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲醇
- [0550] N-(环丁基甲基)-1-[2-[[4-(6-氟-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲胺;
- [0551] 1-[[[2-[[4-(6-氟-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基氨基]甲基]环丁醇;
- [0552] N-(环己基甲基)-1-[2-[[4-(6-氟-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲胺;
- [0553] N-[[2-[[4-(6-环丙基-1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基]-2,2-二甲基-丙烷-1-胺;
- [0554] N-[[6-[(环丁基甲基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-1H-吡啶-4-甲酰胺;

- [0555] N-(环丁基甲基)-1-[2-[[4-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲胺;
- [0556] N-(环己基甲基)-1-[2-[[4-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲胺;
- [0557] 1-[[[2-[[4-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基氨基]甲基]环丁醇;
- [0558] N-(环丁基甲基)-1-[2-[[4-(1H-吡唑-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲胺;
- [0559] 1-[[[2-[[4-(1H-吡唑-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲基氨基]甲基]环己醇;
- [0560] 2-[[4-(1H-吡唑-4-基)咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶;
- [0561] N-[[6-[2-氰基-1-(环丁基甲基氨基)乙基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0562] N-[[6-(6-甲基吗啉-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0563] N-[[6-(7-溴-9-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂卓-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0564] 4-氧代-N-[(6-哌嗪-2-基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0565] N-[[6-(6-环己基-4-氧代-2-哌啶基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0566] 1-[2-(1H-吡唑-4-基)噻唑-5-基]-1-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醇;
- [0567] 2-[[1-(1H-吡唑-4-基)三唑-4-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶;
- [0568] N-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-1-[2-[[1-(1H-吡唑-4-基)三唑-4-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲胺;
- [0569] 4-[1-[[6-[(环丁基甲基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]三唑-4-基]-1H-吡唑-6-腈;
- [0570] N-(环丁基甲基)-1-[2-[[4-(1H-吡唑-4-基)咪唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲胺;
- [0571] N-[[6-[[乙酰基(环丁基甲基)氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0572] N-(环丁基甲基)-1-[2-[[3-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲胺;
- [0573] 2-[1-[[6-[(环丁基甲基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]三唑-4-基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮;
- [0574] N-[[6-[(2-双环[2.2.1]庚-5-烯基甲基氨基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;
- [0575] N-[[6-[[[(1R,2R,4S)-降冰片烷-2-基]甲基氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0576] N-[[6-[[[(1R,2S,4S)-降冰片烷-2-基]甲基氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0577] N-[[6-(2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0578] N-[[6-(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0579] N-[[6-(2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0580] N-[[6-[[[(2,2-二氟螺[3.3]庚烷-6-基)氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0581] 4-氧代-N-[[6-[[[外消旋-(1S,2S,4S)-7-氧杂双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基]甲基氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;

[0582] 4-氧代-N-[[6-[[[外消旋-(1S,2R,4S)-7-氧杂双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基]甲基氨基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;和

[0583] N-[(1-甲氧基环丁基)甲基]-1-[2-[[4-(6-甲氧基-1H-吡唑-4-基)三唑-1-基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]甲胺。

[0584] (iii) 式 (II)、(VI) 或者 (VII) 的化合物

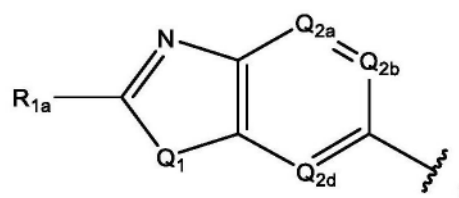
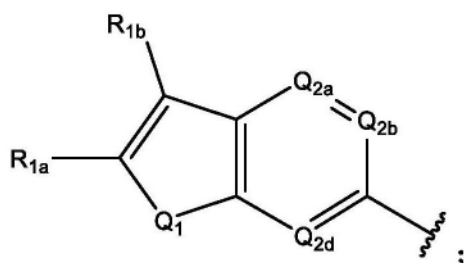
[0585] 另一组METTL3抑制剂由下文所示的式II定义:

[0586] X-Y-Z

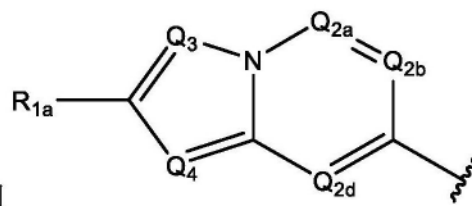
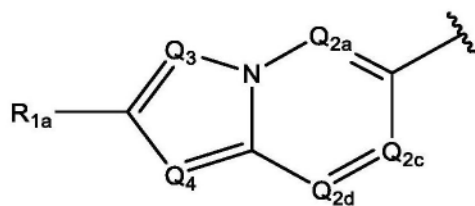
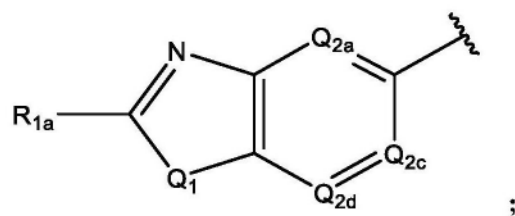
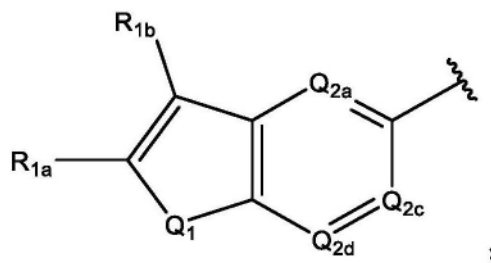
[0587] (II)

[0588] 其中:

[0589] X选自:



[0590]



; 和

- [0591] 其中
- [0592]  $Q_1$ 选自NH、N- $C_{1-4}$ 烷基、O或S；
- [0593]  $Q_{2a}$ 选自N或 $CR_{2a}$ ；
- [0594]  $Q_{2b}$ 选自N或 $CR_{2b}$ ；
- [0595]  $Q_{2c}$ 选自N或 $CR_{2c}$ ；
- [0596]  $Q_{2d}$ 选自N或 $CR_{2d}$ ；
- [0597]  $Q_3$ 选自N或 $CR_{1b}$ ；
- [0598]  $Q_4$ 选自N或 $CR_{1x}$ ；
- [0599] 条件是 $Q_1$ 、 $Q_{2a}$ 、 $Q_{2b}$ 、 $Q_{2c}$ 、 $Q_{2d}$ 、 $Q_3$ 和 $Q_4$ 中不超过3个是氮；
- [0600]  $R_{1a}$ 选自：
- [0601] (i)  $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-4}$ 烷氧基，它们各自任选地被以下取代基取代：卤素、氰基、羟基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、芳基或杂芳基；或者
- [0602] (ii) 下式的基团：
- [0603]  $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$ ；
- [0604] 其中
- [0605] p是选自0、1、2或3的整数
- [0606]  $R_{1c}$ 和 $R_{1d}$ 独立地选自：
- [0607] (i) 氢(包括氘)，
- [0608] (ii)  $C_{1-6}$ 烷基，其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氰基、氧代、羟基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $NR_{1ca}R_{1da}$ 或 $-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$ ，其中 $R_{1ca}$ 和 $R_{1da}$ 是H或 $C_{1-2}$ 烷基；且其中 $C_{3-6}$ 环烷基和 $-O-C_{3-6}$ 环烷基任选地进一步被卤素、氰基或羟基取代；
- [0609] (iii)  $C_{3-4}$ 环烷基或3至5元杂环基，其中每一个任选地被以下取代基取代： $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、氰基、羟基、 $C_{1-2}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-2}$ 卤代烷氧基、 $NR_{1ca}R_{1da}$ 或 $-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$ ，其中 $R_{1ca}$ 和 $R_{1da}$ 是H或 $C_{1-2}$ 烷基；和；
- [0610] (iv) 或者 $R_{1c}$ 和 $R_{1d}$ 连接在一起，使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环，或螺环体系，其中每一个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： $C_{1-2}$ 烷基、 $C_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、羟基、 $C_{1-2}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-2}$ 卤代烷氧基、 $NR_{1ca}R_{1da}$ 或 $-S(O)_{0-2}R_{1ca}R_{1da}$ ，其中 $R_{1ca}$ 和 $R_{1da}$ 是H或 $C_{1-2}$ 烷基；
- [0611]  $R_{1e}$ 和 $R_{1f}$ 各自独立地选自：
- [0612] (i) 氢(包括氘)；
- [0613] (ii)  $C_{1-6}$ 烷基，其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氰基、氧代、羟基、 $C_{1-2}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-2}$ 卤代烷氧基、 $NR_{1ea}R_{1fa}$ 或 $-S(O)_{0-2}R_{1ea}R_{1fa}$ ，其中 $R_{1ea}$ 和 $R_{1fa}$ 是H或 $C_{1-2}$ 烷基；
- [0614] (iii) 具有下式的基团：
- [0615]  $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$
- [0616] 其中：
- [0617] q是0、1、2、3、4、5或6；
- [0618]  $R_{1g}$ 和 $R_{1h}$ 独立地选自：
- [0619] a) 氢；

[0620] b)  $C_{1-6}$ 烷基,其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氰基、羟基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $NR_{1ga}R_{1ha}$ 或 $-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$ ,其中 $R_{1ga}$ 和 $R_{1ha}$ 是H或 $C_{1-2}$ 烷基;且其中 $-O-C_{3-6}$ 环烷基任选地被卤素、氰基或羟基取代;

[0621] c) 芳基- $C_{1-6}$ 烷基、杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基或 $C_{3-6}$ 环烷基- $C_{1-6}$ 烷基基团,它们各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: $C_{1-2}$ 烷基、氰基、 $C_{1-2}$ 卤代烷基、羟基、 $C_{1-2}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-2}$ 卤代烷氧基、 $NR_{1ga}R_{1ha}$ 或 $-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$ ,其中 $R_{1ga}$ 和 $R_{1ha}$ 是H或 $C_{1-2}$ 烷基;或

[0622] d) 或者 $R_{1g}$ 和 $R_{1h}$ 任选地连接在一起,使得它们与它们所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或杂环,其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: $C_{1-2}$ 烷基、氰基、 $C_{1-2}$ 卤代烷基、羟基、 $C_{1-2}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-2}$ 卤代烷氧基、 $NR_{1ga}R_{1ha}$ 或 $-S(O)_{0-2}R_{1ga}R_{1ha}$ ,其中 $R_{1ga}$ 和 $R_{1ha}$ 是H或 $C_{1-2}$ 烷基;

[0623] 且 $T_1$ 选自氢、氰基、羟基、 $NR_{1t}R_{2t}$ 或 $-S(O)_{0-2}R_{1t}R_{2t}$ (其中 $R_{1t}$ 和 $R_{2t}$ 是H或 $C_{1-4}$ 烷基)、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-3}$ 烯基、 $C_{2-3}$ 炔基、芳基、杂环基、杂芳基、螺环碳环或杂环体系、桥连的 $C_{3-8}$ 环烷基、桥连的双环 $C_{5-12}$ 环烷基或桥连的杂环体系,其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: $C_{1-2}$ 烷基、 $C_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、羟基、 $C_{1-2}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-2}$ 卤代烷氧基、 $NR_{3t}R_{4t}$ 或 $-S(O)_{0-2}R_{3t}R_{4t}$ ,其中 $R_{3t}$ 和 $R_{4t}$ 是H或 $C_{1-2}$ 烷基;

[0624] (iv) 或者 $R_{1e}$ 和 $R_{1f}$ 连接,从而与它们所连接的氮原子一起,形成单环或双环杂环,其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、氰基、羟基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $NR_{1i}R_{1j}$ 或 $-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$ ,其中 $R_{1i}$ 和 $R_{1j}$ 是H或 $C_{1-4}$ 烷基,和/或由 $R_{1e}$ 和 $R_{1f}$ 形成的单环或双环杂环任选地与 $C_{3-6}$ 环烷基或杂环螺稠合,其又任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、氰基、羟基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $NR_{1i}R_{1j}$ 或 $-S(O)_{0-2}R_{1i}R_{1j}$ ,其中 $R_{1i}$ 和 $R_{1j}$ 是H或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0625]  $R_{1b}$ 选自氢、氰基、卤素或 $C_{1-3}$ 烷基;

[0626]  $R_{1x}$ 选自氢、氰基、卤素或 $C_{1-3}$ 烷基;

[0627]  $R_{2a}$ 、 $R_{2b}$ 、 $R_{2c}$ 和 $R_{2d}$ 独立地选自氢、氰基、卤素或下式的基团:

[0628]  $-L_{2a}-L_{2b}-Q_2$

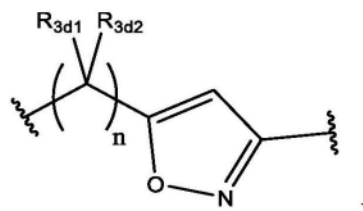
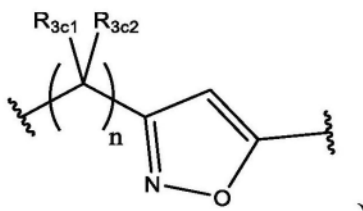
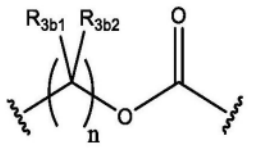
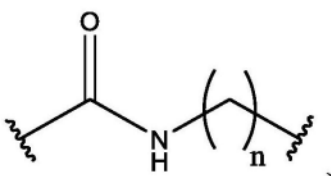
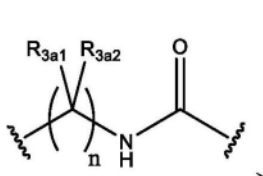
[0629] 其中

[0630]  $L_{2a}$ 不存在或者是任选地被 $C_{1-2}$ 烷基或氧代取代的 $C_{1-3}$ 亚烷基;

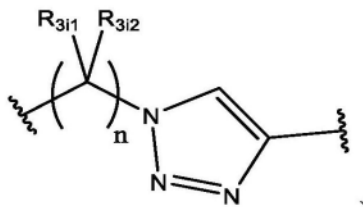
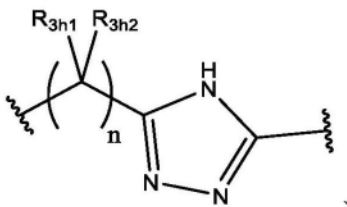
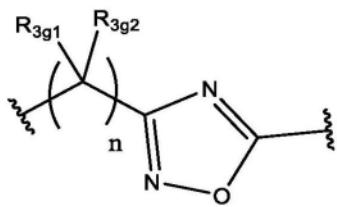
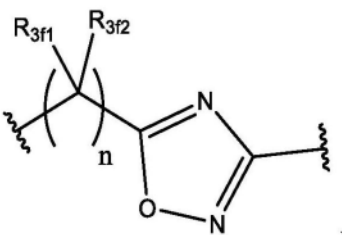
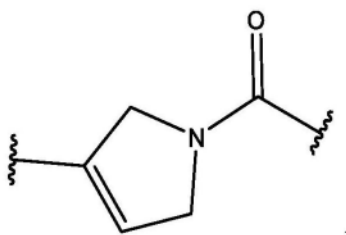
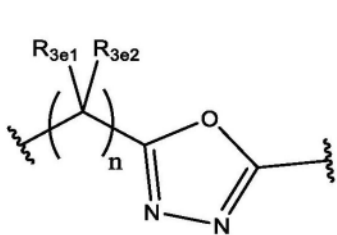
[0631]  $L_{2b}$ 不存在或选自O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N( $R_n$ )、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N( $R_n$ )、N( $R_n$ )C(O)、N( $R_n$ )C(O)N( $R_o$ )、S(O)<sub>2</sub>N( $R_n$ )、或N( $R_n$ )SO<sub>2</sub>,其中 $R_n$ 和 $R_o$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-2}$ 烷基;且

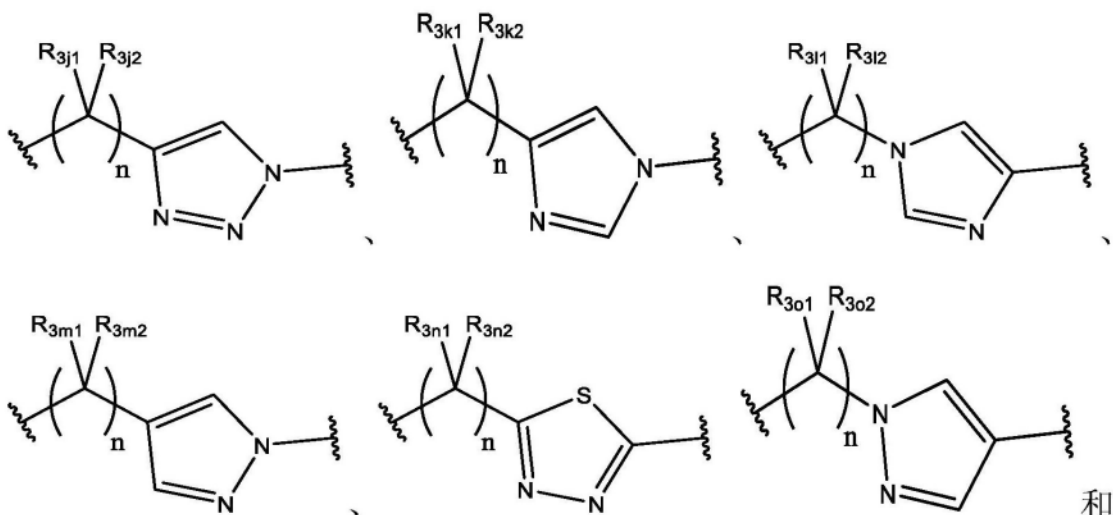
[0632]  $Q_2$ 是氢、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基,它们各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨甲酰基、氨磺酰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $NR_pR_q$ 、 $OR_p$ 、C(O) $R_p$ 、C(O) $OR_p$ 、OC(O) $R_p$ 、C(O)N( $R_p$ ) $R_q$ 、N( $R_p$ )C(O) $R_p$ 、S(O)<sub>y</sub> $R_p$ (其中y是0、1或2)、SO<sub>2</sub>N( $R_p$ ) $R_q$ 、N( $R_p$ )SO<sub>2</sub> $R_p$ 或(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>NR<sub>p</sub>R<sub>q</sub>(其中z是1、2或3),其中 $R_p$ 和 $R_q$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0633] Y选自:

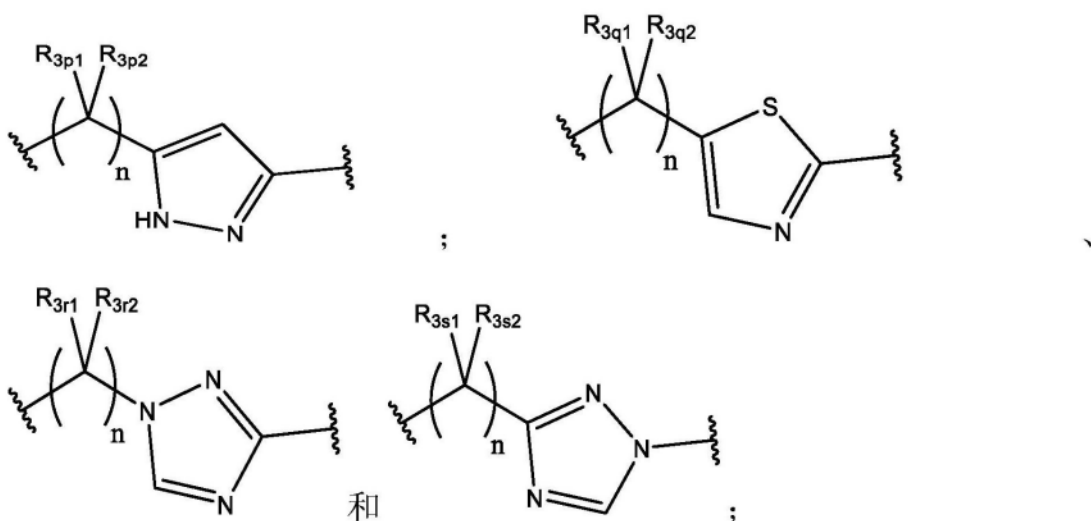


[0634]





[0635]



[0636] 其中:

[0637]  $R_{3a1}$ 、 $R_{3b1}$ 、 $R_{3c1}$ 、 $R_{3d1}$ 、 $R_{3e1}$ 、 $R_{3f1}$ 、 $R_{3g1}$ 、 $R_{3h1}$ 、 $R_{3i1}$ 、 $R_{3j1}$ 、 $R_{3k1}$ 、 $R_{3l1}$ 、 $R_{3m1}$ 、 $R_{3n1}$ 、 $R_{3o1}$ 、 $R_{3p1}$ 、 $R_{3q1}$ 、 $R_{3r1}$  和  $R_{3s1}$  独立地选自氢 (包括氘)、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-4}$  环烷基、羟基和卤素; 且其中  $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{3-4}$  环烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、氨基、氰基和羟基;

[0638]  $R_{3a2}$ 、 $R_{3b2}$ 、 $R_{3c2}$ 、 $R_{3d2}$ 、 $R_{3e2}$ 、 $R_{3f2}$ 、 $R_{3g2}$ 、 $R_{3h2}$ 、 $R_{3i2}$ 、 $R_{3j2}$ 、 $R_{3k2}$ 、 $R_{3l2}$ 、 $R_{3m2}$ 、 $R_{3n2}$ 、 $R_{3o2}$ 、 $R_{3p2}$ 、 $R_{3q2}$ 、 $R_{3r2}$  和  $R_{3s2}$  是氢或卤素;

[0639] 条件是当  $n=1$  或  $n=2$  时且它们所连接的碳原子与氧或氮原子相连时,  $R_{3a1}$ 、 $R_{3b1}$ 、 $R_{3i1}$ 、 $R_{3l1}$ 、 $R_{3o1}$ 、 $R_{3r1}$ 、 $R_{3a2}$ 、 $R_{3b2}$ 、 $R_{3i2}$ 、 $R_{3l2}$ 、 $R_{3o2}$  和  $R_{3s1}$  不可以是卤素;

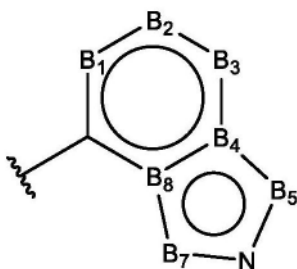
[0640] 或者  $R_{3a1}$  和  $R_{3a2}$ 、 $R_{3b1}$  和  $R_{3b2}$ 、 $R_{3c1}$  和  $R_{3c2}$ 、 $R_{3d1}$  和  $R_{3d2}$ 、 $R_{3e1}$  和  $R_{3e2}$ 、 $R_{3f1}$  和  $R_{3f2}$ 、 $R_{3g1}$  和  $R_{3g2}$ 、 $R_{3h1}$  和  $R_{3h2}$ 、 $R_{3i1}$  和  $R_{3i2}$ 、 $R_{3j1}$  和  $R_{3j2}$ 、 $R_{3k1}$  和  $R_{3k2}$ 、 $R_{3l1}$  和  $R_{3l2}$ 、 $R_{3m1}$  和  $R_{3m2}$ 、 $R_{3n1}$  和  $R_{3n2}$ 、 $R_{3o1}$  和  $R_{3o2}$ 、 $R_{3p1}$  和  $R_{3p2}$ 、 $R_{3q1}$  和  $R_{3q2}$ 、或  $R_{3r1}$  和  $R_{3r2}$ 、或  $R_{3s1}$  和  $R_{3s2}$  可以连接, 使得它们与它们所连接的碳原子一起形成螺稠合的  $C_{3-4}$  环烷基, 其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、甲基、氨基、氰基和羟基;

[0641]  $n$  是 0、1 或 2

[0642]  $Z$  选自下列结构之一:

[0643] i)

[0644]



[0645] 其中:

[0646]  $B_1$  是  $A_5$ , 其中  $A_5$  选自  $CR_{16}$  和  $N$ , 其中  $R_{16}$  选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、5或6元杂芳基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{3-4}$  环烷基、3至4元杂环基和  $C_{3-4}$  环烷氧基;

[0647]  $B_2$  是  $A_6$ , 其中  $A_6$  选自  $N$  或  $CR_{17}$ , 其中  $R_{17}$ 、 $R_{H2}$ 、 $R_{H4}$  和  $R_{H5}$  选自氢、羟基、卤素、氰基、 $C_{1-5}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、苯基、5或6元或杂芳基、 $C_{3-6}$  环烷基、-O- $C_{3-6}$  环烷基、杂环基、-O-杂环基(碳连接的)、-( $OCH_2CH_2$ ) $_m$ - $NR_qR_r$ 、-( $OCH_2CH_2$ ) $_m$ - $OCH_3$  (其中  $m$  是1至6的整数)、 $NR_qR_r$ 、-C(O)- $NR_qR_r$ 、-C(O)- $OR_q$ ,

[0648] 其中  $R_q$  和  $R_r$  各自独立地是氢、 $C_{1-5}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3至6元碳连接的杂环基, 或者  $R_q$  和  $R_r$  连接在一起, 使得它们与它们所连接的氮原子一起形成3至6元杂环;

[0649] 其中任意  $C_{1-5}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、苯基、5或6元或杂芳基、 $C_{3-6}$  环烷基、-O- $C_{3-6}$  环烷基、杂环基或 -O-杂环基(碳连接的) 任选地进一步被一个或多个选自以下的取代基取代:  $C_{1-2}$  烷基、氰基、 $C_{1-2}$  卤代烷基、羟基、 $C_{1-2}$  烷氧基、卤素、 $C_{1-2}$  卤代烷氧基、 $NR_{lea}R_{lfa}$  或 -S(O) $_{0-2}R_{lea}R_{lfa}$ , 其中  $R_{lea}$  和  $R_{lfa}$  是  $H$  或  $C_{1-2}$  烷基;

[0650]  $B_3$  是  $N$  或  $CR_{Z1}$ , 其中  $R_{Z1}$  选自氢、 $C_{1-4}$  烷基、氰基、卤素、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基和 -O- $C_{3-6}$  环烷基, 其中  $C_{3-6}$  环烷基和 -O- $C_{3-6}$  环烷基任选地被卤素、甲基或甲氧基中的一种或多种取代;

[0651]  $B_4$  选自  $C$  或  $N$ ;

[0652]  $B_5$  选自  $CR_{Z11b}$  或  $NR_{B5N}$ , 其中:

[0653]  $R_{Z11b}$  选自氢、 $C_{1-4}$  烷基、氰基、卤素、 $NH_2$  和  $C_{1-4}$  烷氧基; 且

[0654]  $R_{B5N}$  选自氢或  $C_{1-4}$  烷基;

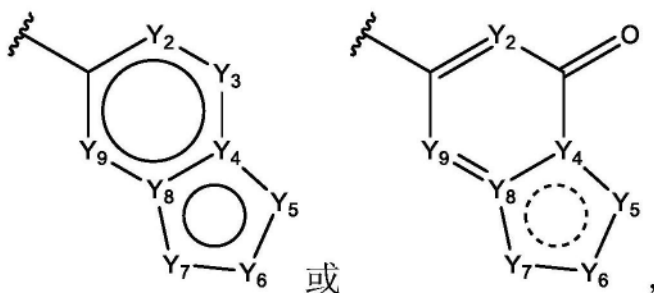
[0655]  $B_7$  是  $N$ 、 $NR_{Z2N}$  或  $CR_{Z2}$ , 其中  $R_{Z2}$  选自氢、 $C_{1-4}$  烷基、氰基、卤素、 $NH_2$  和  $C_{1-4}$  烷氧基; 和  $R_{Z2N}$  选自氢或  $C_{1-4}$  烷基;

[0656]  $B_8$  选自  $C$  或  $N$ ;

[0657] 条件是  $B_1$  至  $B_8$  中不超过四个是  $N$ 。

[0658] ii)

[0659]



[0660]  $Y_2$ 是 $A_7$ ,其中 $A_7$ 选自 $CR_{18}$ 和N;其中 $R_{18}$ 选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-4}$ 环烷基、3至4元杂环基和 $C_{3-4}$ 环烷氧基;

[0661]  $Y_3$ 是N或 $CR_{z1a}$ ,其中 $R_{z1a}$ 选自氢、羟基、 $C_{1-4}$ 烷基、氰基、卤素、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基和-O- $C_{3-6}$ 环烷基,其中 $C_{3-6}$ 环烷基和-O- $C_{3-6}$ 环烷基任选地被卤素、甲基或甲氧基中的一种或多种取代;

[0662]  $Y_4$ 是C或N

[0663]  $Y_5$ 是C- $R_{Y5}$ 或 $NR_{Y5N}$ ,其中:

[0664]  $R_{Y5}$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、氰基、卤素、 $NH_2$ 和 $C_{1-4}$ 烷氧基;

[0665]  $R_{Y5N}$ 选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0666]  $Y_6$ 是C- $R_{z12e}$ 或N,其中 $R_{z12e}$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、氰基、卤素、 $NH_2$ 和 $C_{1-4}$ 烷氧基

[0667]  $Y_7$ 是O、S、 $CR_{z2a}$ 或N,其中 $R_{z2a}$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、氰基、卤素、 $NH_2$ 和 $C_{1-4}$ 烷氧基;

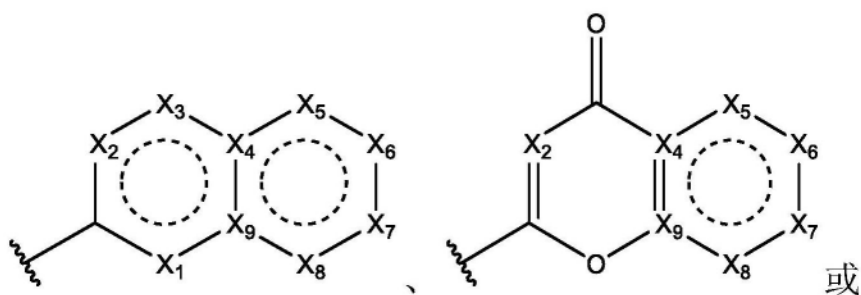
[0668]  $Y_8$ 是C或N;

[0669]  $Y_9$ 是 $CR_{z3a}$ 或N;其中

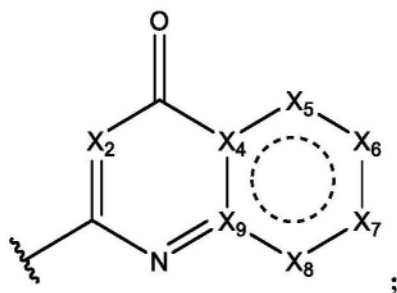
[0670]  $R_{z3a}$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、氰基、卤素、 $NH_2$ 和 $C_{1-4}$ 烷氧基;

[0671] 条件是 $Y_1$ 至 $Y_8$ 中不超过四个是N。

[0672] (iii)



[0673]



[0674]  $X_1$ 是N或C- $R_{z9}$ ,其中 $R_{z9}$ 选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基;

[0675]  $X_2$ 选自N或 $CR_4$ ,其中:

[0676]  $R_4$ 选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基(例如氢、卤素、氰基和甲基);

[0677]  $X_3$ 是N;

[0678]  $X_4$ 是N或C;

[0679]  $X_5$ 选自N、 $CR_5$ 和 $CR_{x5a}R_{x5b}$ ,其中:

[0680]  $R_5$ 选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基(例如氢、卤素、氰基和甲基);

[0681]  $R_{x_{5a}}$  和  $R_{x_{5b}}$  独立地选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基 (例如氢、卤素、氰基和甲基) ;

[0682] 或者:

[0683]  $X_6$  是  $A_1$  且  $X_7$  是  $A_2$ ; 或

[0684]  $X_6$  是  $A_8$  且  $X_7$  是  $A_9$  或  $A_{11}$ , 其中:

[0685]  $A_1$  选自  $CR_{12}$  和 N; 其中

[0686]  $R_{12}$  选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基和  $C_{1-4}$  卤代烷氧基 (例如氢、卤素、氰基和  $C_{1-4}$  烷基) ;

[0687]  $A_2$  选自  $CR_{13}$  和 N, 其中

[0688]  $R_{13}$  选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基 (例如氢、卤素、氰基、甲氧基和甲基) ;

[0689]  $A_8$  选自  $CR_{19}R_{20}$  和  $NR_{21}$ ; 其中

[0690]  $R_{19}$  和  $R_{20}$  独立地选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基 (例如氢、卤素、氰基和  $C_{1-4}$  烷基) ;

[0691]  $R_{21}$  是氢或  $C_{1-4}$  烷基。

[0692]  $A_9$  选自  $CR_{22}R_{23}$  和  $NR_{24}$ ;

[0693] 其中  $R_{22}$  和  $R_{23}$  独立地选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基 (例如氢、卤素、氰基和甲基) ;

[0694]  $R_{24}$  选自氢或  $C_{1-4}$  烷基

[0695]  $A_{11}$  选自  $CR_{28}R_{29}$  和  $NR_{30}$ ;

[0696]  $R_{28}$  和  $R_{29}$  选自氢、卤素、甲氧基和甲基;

[0697]  $R_{30}$  选自氢或  $C_{1-4}$  烷基。

[0698]  $X_8$  选自  $CR_6$ 、N 或  $CR_{x_{6a}}R_{x_{6b}}$ ;

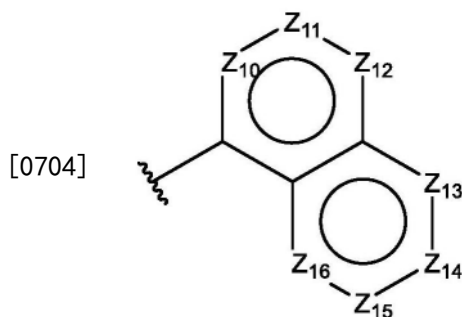
[0699] 其中  $R_6$  选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基和  $C_{1-4}$  卤代烷氧基;

[0700]  $R_{x_{6a}}$  和  $R_{x_{6b}}$  各自独立地选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基和  $C_{1-4}$  卤代烷氧基;

[0701]  $X_9$  是 N 或 C;

[0702] 条件是  $X_2$  至  $X_9$  中不超过四个是 N。

[0703] (iv)



[0705]  $Z_{10}$  是 N 或  $C-R_{z_{10}}$ , 其中  $R_{z_{10}}$  选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基;

[0706]  $Z_{11}$  是 N 或  $C-R_{z_{11}}$ , 其中  $R_{z_{11}}$  选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、

C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基；

[0707] Z<sub>12</sub>是N或C-R<sub>Z12</sub>，其中R<sub>Z12</sub>选自氢、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基；

[0708] Z<sub>13</sub>是N或C-R<sub>Z13</sub>，其中R<sub>Z13</sub>选自氢、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基；

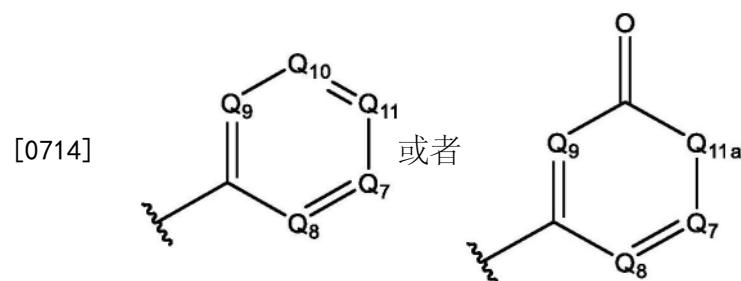
[0709] Z<sub>14</sub>是N或C-R<sub>Z14</sub>，其中R<sub>Z14</sub>选自氢、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基；

[0710] Z<sub>15</sub>是N或C-R<sub>Z15</sub>，其中R<sub>Z15</sub>选自氢、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基；

[0711] Z<sub>16</sub>是N或C-R<sub>Z16</sub>，其中R<sub>Z16</sub>选自氢、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基；

[0712] 条件是Z<sub>10</sub>至Z<sub>16</sub>中不超过三个是N；

[0713] (v)



[0715] Q<sub>7</sub>是CR<sub>7</sub>或N；

[0716] Q<sub>8</sub>是CR<sub>8</sub>或N；

[0717] Q<sub>9</sub>是CR<sub>9</sub>或N；

[0718] Q<sub>10</sub>是CR<sub>10</sub>或N；

[0719] Q<sub>11</sub>是CR<sub>11</sub>或N；

[0720] Q<sub>11a</sub>是NR<sub>11N</sub>或CR<sub>11a</sub>R<sub>11b</sub>；

[0721] 其中R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>11a</sub>和R<sub>11b</sub>各自独立地选自氢、NH<sub>2</sub>、卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>和-C(O)NR<sub>v1</sub>R<sub>v2</sub>，其中R<sub>v1</sub>和R<sub>v2</sub>独立地选自氢和甲基；且R<sub>11N</sub>选自氢、NH<sub>2</sub>、卤素、氰基和C<sub>1-6</sub>烷基；

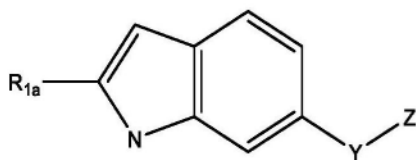
[0722] 或者

[0723] R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>可以连接在一起，使得它们与它们所连接的原子一起形成稠合的5或6元饱和或不饱和环体系，或者R<sub>10</sub>和R<sub>11</sub>可以连接在一起，使得它们与它们所连接的原子一起形成稠合的5或6元饱和或不饱和环体系，其中稠合的5或6元饱和或不饱和环体系中的任一个可以任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C<sub>1-2</sub>烷基、氰基、C<sub>1-2</sub>卤代烷基、羟基、C<sub>1-2</sub>烷氧基、卤素、C<sub>1-2</sub>卤代烷氧基、NR<sub>1ia</sub>R<sub>1ja</sub>或-S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1ia</sub>R<sub>1ja</sub>，其中R<sub>1ia</sub>和R<sub>1ja</sub>是H或C<sub>1-2</sub>烷基；

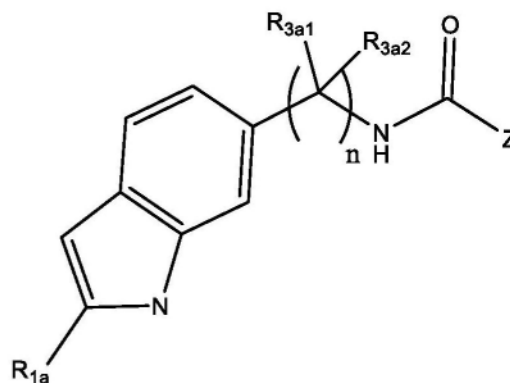
[0724] 条件是Q<sub>7</sub>至Q<sub>11</sub>中不超过三个是N。

[0725] 在一组特定的上式II化合物中，这些化合物是下式：

[0726]



VI



VII

[0727] 其中 $R_{1a}$ 、Y、Z、n、 $R_{3a1}$ 和 $R_{3a2}$ 各自具有上文定义的任何一种含义；或其药学上可接受的盐。

[0728] 合适地，n是1且 $R_{3a1}$ 和 $R_{3a2}$ 是氢。

[0729] 合适地， $R_{1a}$ 是下式的基团：

[0730]  $-(CR_{1c}R_{1d})_p-NR_{1e}R_{1f}$ ；

[0731] 其中

[0732] p是1；

[0733]  $R_{1c}$ 和 $R_{1d}$ 独立地选自氢(包括氘)或 $C_{1-2}$ 烷基；

[0734]  $R_{1e}$ 选自氢(包括氘)或 $C_{1-2}$ 烷基；且

[0735]  $R_{1f}$ 是具有下式的基团：

[0736]  $-(CR_{1g}R_{1h})_q-T_1$

[0737] 其中：

[0738] q是1；

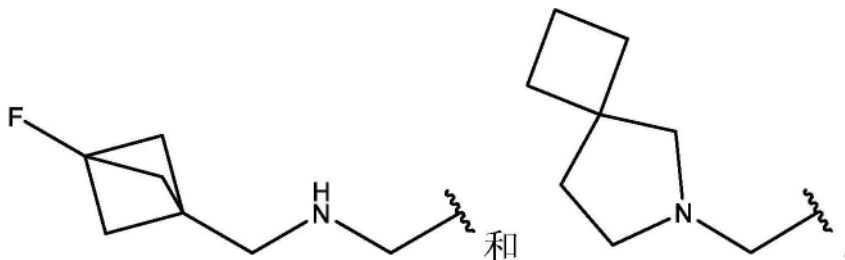
[0739]  $R_{1g}$ 和 $R_{1h}$ 独立地选自氢(包括氘)或 $C_{1-2}$ 烷基；

[0740] 且 $T_1$ 选自 $C_{3-4}$ 环烷基、杂环基、螺环碳环或杂环体系、桥连的 $C_{3-8}$ 环烷基、桥连的双环 $C_{5-12}$ 环烷基或桥连的杂环体系，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： $C_{1-2}$ 烷基、 $C_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、羟基、 $C_{1-2}$ 烷氧基、卤素、 $C_{1-2}$ 卤代烷氧基或 $C_{3-6}$ 环烷基，其中任意烷基或烷氧基任选地进一步被一个或多个选自以下的取代基取代：氰基、羟基或卤素。

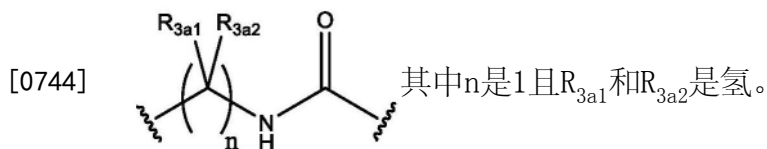
[0741] 最合适地， $R_{1a}$ 选自：



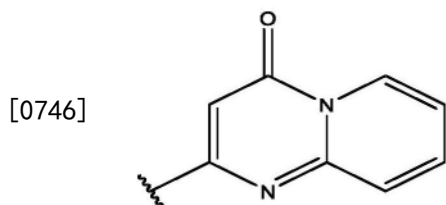
[0742]



[0743] 合适地，Y是：



[0745] 合适地,Z是:



[0747] (iv) 式II的具体化合物-列表2

[0748] 上文式II的具体化合物包括任何下列化合物或其药学上可接受的盐:

[0749] 列表2

[0750] N-({2-[(4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0751] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0752] N-[[2-[[ (3,3-二氟环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0753] N-[[2-[[ (1-羟基环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0754] N-[[2-[[ (1-氟环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0755] N-[[2-[[ (1-甲基环丙基)甲基氨基]甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺。

[0756] N-[[2-(2-氮杂双环[2.1.1]己烷-2-基甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0757] N-[[2-(3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0758] N-[[2-[[2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0759] N-[[2-(吗啉甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0760] N-[[2-[(1-金刚烷基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0761] 4-氧代-N-[[2-(1-哌啶基甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0762] N-[[2-[(4-氟-1-哌啶基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0763] 4-氧代-N-[[2-[[[外消旋-(1S,2S,4S)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-5-烯-2-基]甲基氨基]甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

- [0764] N-[[2-[[[(1-羟基环戊基)甲基氨基]甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0765] 4-氧代-N-[[2-[[[外消旋-(1S,2R,4S)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-5-烯-2-基]甲基氨基]甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0766] N-[[2-[(1-双环[1.1.1]戊烷基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0767] N-[[2-[(环丁基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0768] N-({2-[(双环[2.2.1]庚烷-2-基)氨基]甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0769] N-[[2-[(环丙基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0770] N-[[2-(2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0771] N-[[2-[[[(2,2-二氟环丙基)甲基氨基]甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0772] N-[(2-{[(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基]氨基}甲基)-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0773] N-[[2-[(环己基甲基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0774] N-[[2-[[[(1-羟基环己基)甲基氨基]甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0775] N-[[2-[(环戊基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0776] N-[[2-[(环戊基甲基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0777] N-[[2-[[[(1-甲氧基环丁基)甲基氨基]甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0778] N-[[2-[(异丁基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0779] N-[[2-[(环己基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0780] N-[[2-[(环丙基甲基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0781] 4-氧代-N-[[2-[(丙-2-炔基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0782] N-[[2-[(氧杂环丁烷-2-基甲基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0783] N-[[2-[(2,2-二甲基丙基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,

2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0784] N-[[2-[(1-双环[1.1.1]戊烷基甲基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0785] N-{[2-({[(1S,2S)-2-羟基环戊基]氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0786] N-{[2-({[(1R,2R)-2-羟基环戊基]氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0787] N-{[2-({[(1S,2R)-2-羟基环戊基]氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0788] N-{[2-({[(1R,2S)-2-羟基环戊基]氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0789] N-[[2-[(环丙基甲基氨基)甲基]-5-氟-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0790] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-5-氟-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0791] 4-氧代-N-[[2-[(2,2,2-三氟乙基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0792] N-[(2-{[N-(环丁基甲基)乙酰胺基]甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0793] 4-氧代-N-{[2-(哌啶-2-基)-1H-吡啶-6-基]甲基}-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0794] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-3-氟-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0795] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1-甲基-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0796] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)-二氘代-甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0797] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-1H-吡啶-4-甲酰胺

[0798] N-[[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0799] N-(1H-吡啶-6-基甲基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0800] N-(1H-吡啶-2-基甲基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0801] N-(中氮茛-2-基甲基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0802] N-[(6-{[4-(1H-吡啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-1H-吡啶-2-基)甲基]环丙胺(1R,2S)-2-[[6-[[4-(1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡啶-2-基]甲基氨基]环戊醇

[0803] N-[[6-[[4-(1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡啶-2-基]甲基]环戊胺

[0804] N-(环丙基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡啶-2-基]甲胺

- [0805] 1-[[[6-[[4-(1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡啶-2-基]甲基氨基]甲基]环丁醇
- [0806] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡啶-2-基]甲胺
- [0807] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲胺
- [0808] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺
- [0809] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吡啶-4-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺
- [0810] 2-[1-[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]三唑-4-基]吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- [0811] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(6-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)三唑-1-基]甲基]-1H-吡啶-2-基]甲胺
- [0812] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[4-(1H-吡啶-4-基)咪唑-1-基]甲基]-1H-吡啶-2-基]甲胺
- [0813] N-(环丁基甲基)-1-[6-[[3-(1H-吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-1H-吡啶-2-基]甲胺
- [0814] N-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0815] N-[2-[(苄基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0816] N-[2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0817] N-[2-[[环丁基甲基(甲基)氨基]甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0818] N-[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0819] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0820] N-[(2-{[(丁-2-炔-1-基)氨基]甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0821] N-[(2-{[(3-环丙基丙-2-炔-1-基)氨基]甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0822] N-[(2-{[(双环[3.1.0]己烷-6-基)氨基]甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0823] N-[(2-{[(双环[2.1.1]己烷-1-基)氨基]甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0824] N-[(2-{[(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基]氨基]甲基}-1H-吡啶-6-基)甲

基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0825] N-({2-[(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0826] N-({2-[(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0827] N-({2-[(氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0828] N-{{2-[(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0829] N-({2-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0830] N-({2-[(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0831] 4-氧代-N-[(2-{[3-(2,2,2-三氟乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0832] N-[(2-{[3-(二氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0833] N-({2-[(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0834] N-[(2-{[3-(叔丁氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0835] 4-氧代-N-[(2-{[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0836] N-({2-[(3-乙氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0837] N-{{2-[(2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0838] N-({2-[(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0839] N-({2-[(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0840] N-{{2-[(6-氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0841] N-{{2-[(6,6-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0842] N-({2-[(3-环丁基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0843] N-({2-[(3-环丙基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

- [0844] N-({2-[(3-叔丁基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0845] N-[(2-{{(1-叔丁基环丙基)氨基}甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0846] N-{[2-({(3-甲基环丁基)氨基}甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0847] 4-氧代-N-[(2-{{(2,3,3-三甲基丁烷-2-基)氨基}甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0848] N-[(2-{{(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基}氨基}甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0849] N-({2-[(3,3-二乙基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0850] 4-氧代-N-[(2-{{(戊-3-炔-1-基)氨基}甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0851] N-{[2-({6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基}甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0852] N-({2-[(2,2-二甲基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-6-基}甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0853] N-{[2-({八氢环戊并[c]吡咯-2-基}甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0854] N-{[2-({5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基}甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0855] N-[(2-{{(3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基}氨基}甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0856] 4-氧代-N-[(2-{{(螺[2.2]戊烷-1-基)甲基}氨基}甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0857] 4-氧代-N-({2-[(螺[2.3]己烷-1-基)氨基]甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0858] N-[(2-{{(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基}氨基}甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0859] N-{[2-({1-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基}甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0860] N-{[2-({2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-基}甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0861] N-[(2-{{(1-甲基环戊基)氨基}甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0862] N-{[2-(羟基甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基}-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0863] N-[(2-{{(1-环丁基环丙基)氨基}甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶

并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0864] N- {[2- ({[(1-甲基环丁基) 甲基] 氨基) 甲基} -1H-吡啶-6-基) 甲基} -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0865] 4-氧代-N-[(2- {[({螺[2.3]己烷-5-基) 甲基] 氨基) 甲基} -1H-吡啶-6-基) 甲基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0866] N- ({2- [({[3- (氟甲基) 双环[1.1.1]戊烷-1-基) 甲基] 氨基) 甲基} -1H-吡啶-6-基) 甲基} -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0867] N-[(2- {[ (1- {3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基} 乙基) 氨基) 甲基} -1H-吡啶-6-基) 甲基] -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0868] N- ({2- [ (叔丁基氨基) 甲基] -1H-吡啶-6-基) 甲基} -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0869] 4- (1- {[2- ({2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基) 甲基} -1H-吡啶-6-基) 甲基} -1H-1,2,3-三唑-4-基) -1H-吡啶

[0870] N- {[2- (2- {2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基} 乙基) -1H-吡啶-6-基) 甲基} -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0871] ({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基) 甲基} ({6- [(4- {咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基} -1H-1,2,3-三唑-1-基) 甲基] -1H-吡啶-2-基) 甲基) 胺

[0872] N- [(2- {[ ({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基) 甲基] 氨基) 甲基} -1H-吡啶-6-基) 甲基] -5-氧代-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-7-甲酰胺

[0873] N- [(2- {[ ({双环[1.1.1]戊烷-1-基) 甲基] 氨基) 甲基} -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基) 甲基] -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0874] N- [(2- {[ ({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基) 甲基] 氨基) 甲基} -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基) 甲基] -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0875] N- [(2- {[ (环丁基甲基) 氨基) 甲基} -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基) 甲基] -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0876] N- [(2- {[ ({3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基) 甲基] 氨基) 甲基} -1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基) 甲基] -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0877] N- [(2- {[ (环丁基甲基) 氨基) 甲基} -1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基) 甲基] -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0878] N- [(2- {[ ({双环[1.1.1]戊烷-1-基) 甲基] 氨基) 甲基} -1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基) 甲基] -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0879] N- [(2- {[ ({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基) 甲基] 氨基) 甲基} -1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基) 甲基] -4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0880] N- [(2- {[ (环丁基甲基) 氨基) 甲基} -1H-吡啶-6-基) 甲基] -4-氧代-4H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0881] (环丁基甲基) ({6- [(4- {1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基} -1H-咪唑-1-基) 甲基] -1H-吡啶-2-基) 甲基) 胺

[0882] (环丁基甲基) ({6- [(4- {咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基} -1H-1,2,3-三唑-1-基) 甲基] -1H-吡啶-2-基) 甲基) 胺

- [0883] N-[(2-{[(2,2-二甲基丙基)氨基]甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺
- [0884] N-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺
- [0885] (环丁基甲基)({6-[(4-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1H-吡啶-2-基}甲基)胺
- [0886] N-[[2-(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基甲基)-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0887] N-[(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)甲基]-1-[6-[(4-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基三唑-1-基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]甲胺
- [0888] (环丁基甲基)[(6-{[1-(1H-吡啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-1H-吡啶-2-基)甲基]胺
- [0889] [(3,3-二氟环丁基)甲基][(6-{[1-(1H-吡啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-1H-吡啶-2-基)甲基]胺
- [0890] (环丁基甲基)[(6-{[1-(异喹啉-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-1H-吡啶-2-基)甲基]胺
- [0891] (环丁基甲基)({6-[(1-{咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-基}甲基)胺
- [0892] 3-[1-((2-[({(双环[1.1.1]戊-1-基)甲基)氨基]甲基)-1H-吡啶-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶腈;
- [0893] 3-[1-((2-[({(3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)甲基)氨基]甲基)-1H-吡啶-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶腈;
- [0894] 5-甲氧基-3-[1-((2-[({(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基)氨基]甲基)-1H-吡啶-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-吡啶腈;
- [0895] 3-{1-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶腈};
- [0896] 3-{1-[(2-{(6-氮杂-6-螺[3.4]辛基)甲基}-1H-吡啶-6-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶腈};
- [0897] 3-[1-((2-[(4,4-二甲基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡啶-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶腈;
- [0898] N-((2-((6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺
- [0899] 3-(1-((2-(((环丁基甲基)氨基)甲基)-1H-吡啶-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟吡啶腈
- [0900] 1-环丁基-N-((6-((4-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)甲胺;
- [0901] 5-氯-3-(1-((2-(((环丁基甲基)氨基)甲基)-1H-吡啶-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶腈;
- [0902] 2-((6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)甲基)-6-((4-(咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-1H-1,

2,3-三唑-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶;

[0903] 3-[1-({2-[(({(双环[1.1.1]戊-1-基)甲基)氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶腈;

[0904] 3-[1-({2-[(({(3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)甲基)氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶腈;

[0905] 5-甲氧基-3-[1-({2-[(({(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基)氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-吡啶腈;

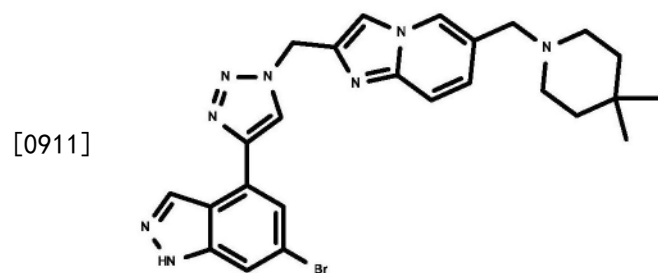
[0906] 3-{1-[(2-{[(环丁基甲基)氨基]甲基)-1H-吡啶-6-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶腈;

[0907] 3-{1-[(2-{(6-氮杂-6-螺[3.4]辛基)甲基)-1H-吡啶-6-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶腈;和

[0908] 3-[1-({2-[(4,4-二甲基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡啶-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-5-甲氧基-2-吡啶腈。

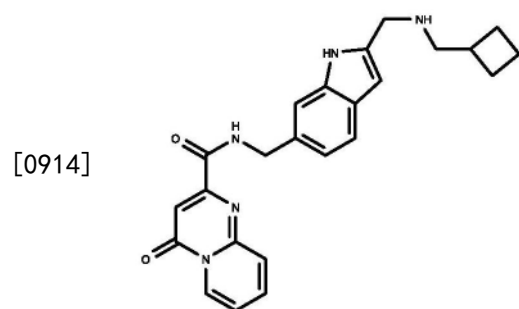
[0909] (v) 具体化合物STM3006、STM3480和STM3675

[0910] 在国际专利公开号W02020/050898中公开的一种上文定义的式I的具体化合物是STM3006,其是6-溴-4-[1-({6-[(4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-1H-吡啶,具有以下所示结构:



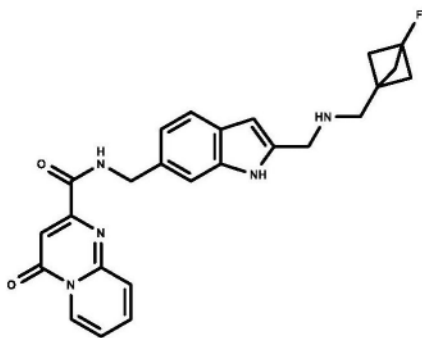
[0912] 上文定义的式II、VI和VII的两种具体化合物是STM3480和STM3675。

[0913] STM3480是N-[2-[(环丁基甲基)氨基]甲基]-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺,具有以下所示结构:



[0915] STM3675是N-[2-[(({(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺,其结构也描述如下:

[0916]



[0917] 本发明的联合疗法中使用的METTL3抑制剂可以是任何METTL3抑制剂。

[0918] 在一个具体的实施方案中,METTL3抑制剂是本文定义的式I、II、VI或VII的化合物或其药学上可接受的盐。

[0919] 在另一个实施方案中,METTL3抑制剂是上文列表1和/或列表2中列出的任何一种具体化合物,或其药学上可接受的盐。

[0920] 在另一个实施方案中,METTL3抑制剂是上文确定的具体化合物STM 3006、STM 3480或STM3675中的任一种,或其药学上可接受的盐。

[0921] 在一个具体的实施方案中,METTL3抑制剂是上文确定的STM3480或其药学上可接受的盐。

[0922] 1. 本文定义的METTL3抑制剂与免疫肿瘤制剂(如免疫检查点抑制剂)的组合

[0923] 本发明的一个方面在于认识到METTL3抑制剂化合物STM3480特别适合与免疫检查点抑制剂联合使用(参见实施例1和2)。

[0924] 免疫检查点抑制剂是一类在一些癌症患者中显示出巨大前景的抗癌剂。免疫检查点的抑制(例如CTLA4、LAG3、PD1或PD-L1抑制剂)导致对肿瘤的免疫反应增强。然而,一些癌症对免疫检查点抑制剂单独治疗没有足够好的反应,因此需要改进治疗策略。

[0925] 发明人惊奇地发现,METTL3抑制剂化合物STM3480可显著增强免疫检查点抑制剂的治疗效果。在一个实施方案中,METTL3抑制剂化合物STM3480协同增强免疫检查点抑制剂的治疗效果(反之亦然),从而使肿瘤对联合治疗更敏感(即观察到的治疗效果大于两种药剂单独的相加效果)。

[0926] 因此,本发明的联合治疗具有在癌症患者中,尤其是对单独使用METTL3抑制剂或免疫检查点抑制剂的治疗没有良好反应的癌症患者,提供更好治疗结果的潜力。

[0927] 在一个方面,本发明提供了一种组合,其包含如本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480)或其药学上可接受的盐,以及免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0928] 另一方面,本发明提供了一种药物产品,其包含如本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480)或其药学上可接受的盐以及免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐的组合。

[0929] 在一个实施方案中,药物产品可包含成套试剂盒,所述成套试剂盒包含本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480)或其药学上可接受的盐和免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐的单独制剂。如本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480)或其药学上可接受的盐和免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐的单独制剂,可以依次、分别和/或同时施用。

[0930] 在另一个实施方案中,药物产品是成套试剂盒,其包括:

[0931] 第一容器,其包含本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480)或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体;和

[0932] 第二容器,其包含免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体,和

[0933] 用于容纳所述第一和第二容器的容器装置。

[0934] 在一个实施方案中,药物产品可以包含一种或多种单位剂型(例如小瓶、片剂或胶囊,于吸塑包装中)。在一个实施方案中,每个单位剂量仅包含一种药剂,选自本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480)化合物和免疫检查点抑制剂。在另一个实施方案中,单位剂型同时包含本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480)化合物和免疫检查点抑制剂两者。

[0935] 在一个实施方案中,药物产品或成套试剂盒还包含有助于遵守给药方案的工具,例如详细说明如何施用该组合的说明书。

[0936] 在一个实施方案中,药物产品或成套试剂盒还包含说明,表明如本文定义的组合可用于治疗癌症。

[0937] 在一个实施方案中,药物产品是药物组合物。

[0938] 免疫检查点抑制剂

[0939] 任何免疫检查点抑制剂都可以用于本文定义的联合疗法中。

[0940] 在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂选自PD1、PD-L1抑制剂、LAG3抑制剂和CTLA-4抑制剂。在一个具体的实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD1或PD-L1抑制剂。

[0941] PD-1是T细胞上存在的细胞表面受体蛋白。PD-1通过抑制T细胞炎症活性,在下调免疫系统和促进自身耐受方面发挥重要作用。PD-1蛋白是一种免疫检查点,通过促进淋巴结中抗原特异性T细胞的凋亡(程序性细胞死亡)同时减少调节性T细胞(抗炎抑制性T细胞)的凋亡的双重机制来预防自身免疫。

[0942] 因此,PD-1抑制免疫系统。这样可以预防自身免疫性疾病,但也可以阻止免疫系统杀死癌细胞。

[0943] PD1结合两个配体,PD-L1和PD-L2。PD-L1是特别令人感兴趣的,因为它在几种癌症中高度表达,因此PD1在癌症免疫逃避中的作用是明确的。目前正在开发能增强免疫系统的PD-1靶向单克隆抗体,用于治疗癌症。许多肿瘤细胞表达PD-L1,它是一种免疫抑制PD-1配体;抑制PD-1和PD-L1之间的相互作用可以增强体外T细胞反应并介导临床前抗肿瘤活性。这就是所谓的免疫检查点封锁。

[0944] 靶向PD-1的药物的实例包括帕博利珠单抗(pembrolizumab,Keytruda)和纳武单抗(nivolumab,Opdivo)。这些药物已被证明对治疗几种类型的癌症有效,包括皮肤黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、膀胱癌、头颈癌和霍奇金淋巴瘤。它们也被研究用于对抗许多其他类型的癌症。正在开发的药物的实例包括BMS-936559(Bristol Myers Squibb)、MGA012(MacroGenics)和MEDI-0680(MedImmune)。

[0945] 抑制PD-L1的药物的实例包括阿替利珠单抗(atezolizumab,Tecentriq)、阿维鲁单抗(avelumab,Bavencio)和度伐利尤单抗(durvalumab,Imfinzi)。这些药物还被证明有助于治疗不同类型的癌症,包括膀胱癌、非小细胞肺癌和默克尔细胞皮肤癌(默克尔细胞癌)。它们也被研究用于治疗其他类型的癌症。

[0946] LAG3抑制剂的实例包括BMS-986016/瑞拉利单抗(Relatlimab)、TSR-033、REGN3767、MGD013(结合PD-1和LAG-3的双特异性DART)、GSK2831781和LAG525。

[0947] CTLA-4抑制剂的实例包括MDX-010/伊匹单抗(Ipilimumab)、AGEN1884和CP-675,

206/曲美木单抗(Tremelimumab)。

[0948] 在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂选自BMS-986016/瑞拉利单抗、TSR-033、REGN3767、MGD013(结合PD-1和LAG-3的双特异性DART)、GSK2831781、LAG525、MDX-010/伊匹单抗、AGEN1884和CP-675,206/曲美木单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗和度伐利尤单抗或其药学上可接受的盐。

[0949] 在另一个实施方案中,免疫检查点抑制剂选自BMS-986016/瑞拉利单抗、MDX-010/伊匹单抗、CP-675,206/曲美木单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗和度伐利尤单抗或其药学上可接受的盐。

[0950] 在另一个实施方案中,免疫检查点抑制剂选自帕博利珠单抗、纳武单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗和度伐利尤单抗或其药学上可接受的盐。

[0951] 在另一个实施方案中,免疫检查点抑制剂选自帕博利珠单抗、纳武单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗和度伐利尤单抗或其药学上可接受的盐。

[0952] 在另一个实施方案中,免疫检查点抑制剂选自帕博利珠单抗和阿维鲁单抗或其药学上可接受的盐。

[0953] 治疗用途

[0954] 因此,一方面,本发明涉及一种本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,其用作免疫增敏剂。

[0955] 本发明还涉及本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用作免疫增敏剂的药物中的用途。

[0956] 本发明还涉及如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与免疫肿瘤制剂或疗法(如免疫检查点抑制剂(如PD1、PD-L1抑制剂、LAG3、CTLA-4、TIGIT、TIM3或VISTA抑制剂)、STING激动剂、TLR激动剂、抗CD137抗体、CD28抗体、OX40刺激剂、CD40抗体、ICOS激动剂、GITR激动剂、A2AR拮抗剂、双特异性T细胞衔接子(BiTE)、溶瘤病毒、癌症疫苗和/或CAR-T细胞疗法)联合施用。

[0957] 本发明还涉及本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与免疫肿瘤制剂或疗法(如免疫检查点抑制剂(如免疫检查点抑制剂(如PD1、PD-L1抑制剂、LAG3、CTLA-4、TIGIT、TIM3或VISTA抑制剂)、STING激动剂、TLR激动剂、抗CD137抗体、CD28抗体、OX40刺激剂、CD40抗体、ICOS激动剂、GITR激动剂、A2AR拮抗剂、双特异性T细胞衔接子(BiTE)、溶瘤病毒、癌症疫苗和/或CAR-T细胞疗法)联合施用。

[0958] 本发明还涉及一种治疗癌症的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,联合免疫肿瘤制剂或疗法(如免疫检查点抑制剂(如PD1、PD-L1抑制剂、LAG3、CTLA-4、TIGIT、TIM3或VISTA抑制剂)、STING激动剂、TLR激动剂、抗CD137抗体、CD28抗体、OX40刺激剂、CD40抗体、ICOS激动剂、GITR激动剂、A2AR拮抗剂、双特异性T细胞衔接子(BiTE)、溶瘤病毒、癌症疫苗和/或CAR-T细胞疗法)。

[0959] 合适地,本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与免疫肿瘤制剂或疗法(如免疫检查点抑制剂(如PD1、PD-L1抑制剂、LAG3、CTLA-4、TIGIT、TIM3或VISTA抑制剂)、STING激动剂、TLR激动剂、抗CD137抗体、CD28抗体、OX40刺激剂、CD40抗体、ICOS激动剂、

GITR激动剂、A2AR拮抗剂、双特异性T细胞衔接子 (BiTE)、溶瘤病毒、癌症疫苗和/或CAR-T细胞疗法)同时、依次或分别施用。

[0960] 合适地,免疫肿瘤制剂是免疫检查点抑制剂(例如PD1、PD-L1抑制剂、LAG3或CTLA-4抑制剂)。

[0961] 另一方面,本发明涉及一种如本文定义的组合、或一种如本文定义的药物产品、或一种如本文定义的药物组合物,其用于治疗。

[0962] 另一方面,本发明涉及一种如本文定义的组合、或一种如本文定义的药物产品、或一种如本文定义的药物组合物,其用于治疗癌症。

[0963] 另一方面,本发明涉及本文定义的组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0964] 另一方面,本发明涉及一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文定义的组合。

[0965] 另一方面,本发明涉及一种增强对肿瘤的免疫反应的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的本文定义的组合。

[0966] 另一方面,本发明涉及如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0967] 另一方面,本发明涉及一种免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中所述免疫检查点抑制剂与本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0968] 另一方面,本发明涉及本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述药物与免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0969] 另一方面,本发明涉及免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述药物与本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0970] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐彼此依次、分别或同时施用。

[0971] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症或增强免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐的作用的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者分别、依次或同时施用治疗有效量的免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐和本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0972] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症或增强本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐的作用的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者分别、依次或同时施用治疗有效量的本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0973] 另一方面,本发明涉及一种增强对肿瘤的免疫反应的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及

免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与免疫检查点抑制剂或其药学上可接受的盐彼此依次、分别或同时施用。

[0974] 术语“癌症”在本文中是指不需要的、不受控制的和异常的恶性细胞增殖,无论是在体外还是在体内。该术语包括良性、恶性前和恶性细胞增殖。可以治疗任何类型的细胞,包括但不限于肺、结肠、乳腺、卵巢、前列腺、肝、胰腺、脑、膀胱、肾、骨、神经和皮肤。

[0975] 本发明的联合疗法的抗增殖作用在人类癌症的治疗中具有特殊的应用。特别地,本发明的联合疗法将用于治疗任何涉及METTL3和/或免疫检查点活性的人类癌症。这包括对包含单独METTL3抑制剂或免疫检查点抑制剂的治疗无反应的任何癌症。

[0976] 在本发明的一个实施方案中,本发明的联合疗法的抗肿瘤作用特别适用于治疗和/或预防多种癌症,包括但不限于非实体肿瘤,例如白血病,例如急性髓性白血病、多发性骨髓瘤、血液恶性肿瘤或淋巴瘤,以及实体肿瘤及其转移,例如黑色素瘤、非小细胞肺癌、神经胶质瘤、肝细胞(肝)癌、胶质母细胞瘤、甲状腺癌、胆管癌、骨癌、胃癌、脑/CNS癌、头颈癌、肝癌、胃癌、前列腺癌、乳腺癌、肾癌、睾丸癌、卵巢癌、皮肤癌、宫颈癌、肺癌、肌肉癌、神经元癌、食道癌、膀胱癌、肺癌、子宫癌、外阴癌、子宫内膜癌、肾癌、结肠直肠癌、胰腺癌、胸膜/腹膜癌、唾液腺癌、表皮样肿瘤和血液恶性肿瘤。

[0977] 合适地,所述癌症是实体肿瘤。

[0978] 在一个实施方案中,癌症选自肺癌、结肠癌、直肠癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、肾癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、脑癌、骨癌、血癌和皮肤癌。

[0979] 在一个实施方案中,癌症是人类癌症。合适地,人类癌症选自肺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、肾癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、脑癌、骨癌、血癌和皮肤癌。在一个实施方案中,人类癌症选自胶质母细胞瘤、肺癌、乳腺癌、肾细胞癌和霍奇金淋巴瘤。

[0980] 抗癌作用可通过一种或多种机制产生,包括但不限于促进抗肿瘤免疫反应、调节细胞增殖、抑制血管生成(新血管的形成)、抑制转移(肿瘤从其起源扩散)、抑制侵袭(肿瘤细胞扩散到邻近的正常结构中或器官内)或促进凋亡(程序性细胞死亡)。

[0981] 如上所述,免疫检查点抑制剂可以是本文任何实施方案中定义的任何免疫检查点抑制剂,METTL3抑制剂可以是任何已知的METTL3抑制剂。

[0982] 在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂选自BMS-986016/瑞拉利单抗、TSR-033、REGN3767、MGD013(结合PD-1和LAG-3的双特异性DART)、GSK2831781、LAG525、MDX-010/伊匹单抗、AGEN1884和CP-675,206/曲美木单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗和度伐利尤单抗或其药学上可接受的盐;且METTL3抑制剂如本文所定义。

[0983] 在另一个实施方案中,免疫检查点抑制剂选自BMS-986016/瑞拉利单抗、MDX-010/伊匹单抗、CP-675,206/曲美木单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗和度伐利尤单抗或其药学上可接受的盐;且METTL3抑制剂选自如本文定义的STM3006、STM3480或STM3675或其药学上可接受的盐。

[0984] 在另一个实施方案中,免疫检查点抑制剂选自帕博利珠单抗、纳武单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗和度伐利尤单抗或其药学上可接受的盐;且METTL3抑制剂选自如本文定义的STM3006、STM3480或STM3675或其药学上可接受的盐。

[0985] 合适地,METTL3抑制剂是STM3480。

[0986] 2.METTL3抑制剂与BCL2抑制剂(例如维奈托克)的组合

[0987] 本发明的一个方面在于认识到当与BCL2抑制剂(维奈托克)联合施用时,METTL3抑制剂化合物STM3480、STM3006和STM3675产生了效力的协同增加(参见实施例3)。

[0988] 因此,施用METTL3抑制剂可协同增强BCL2抑制剂(例如维奈托克)疗法的抗肿瘤作用,反之亦然。因此,METTL3抑制剂与BCL2抑制剂(例如维奈托克)的组合为其中BCL2抑制剂疗法有益的疾病或病症提供了有希望的疗法(例如,治疗癌症,包括急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)和骨髓增生异常综合征(MDS))。

[0989] 本发明的联合治疗具有在癌症患者中,尤其是对单独使用METTL3抑制剂或BCL2抑制剂(例如维奈托克)的治疗没有良好反应的癌症患者,提供更好治疗结果的潜力。

[0990] 在一个方面,本发明提供了一种组合,其包含如本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480、STM3006和STM3675)或其药学上可接受的盐,以及BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐。

[0991] 另一方面,本发明提供了一种药物产品,其包含如本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480、STM3006和STM3675)或其药学上可接受的盐以及BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐的组合。

[0992] 在一个实施方案中,药物产品可包含成套试剂盒,所述成套试剂盒包含本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480、STM3006和STM3675)或其药学上可接受的盐和BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐的单独制剂。本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480、STM3006和STM3675)或其药学上可接受的盐和BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐的单独制剂,可以依次、分别和/或同时施用。

[0993] 在另一个实施方案中,药物产品是成套试剂盒,其包括:

[0994] 第一容器,其包含本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480、STM3006和STM3675)或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体;和

[0995] 第二容器,其包含BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体,和

[0996] 用于容纳所述第一和第二容器的容器装置。

[0997] 在一个实施方案中,药物产品可以包含一种或多种单位剂型(例如小瓶、片剂或胶囊,于吸塑包装中)。在一个实施方案中,每个单位剂量仅包含一种药剂,选自本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480、STM3006和STM3675)化合物和BCL2抑制剂(例如维奈托克)。在另一个实施方案中,单位剂型同时包含本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480、STM3006和STM3675)化合物和BCL2抑制剂(例如维奈托克)两者。

[0998] 在一个实施方案中,药物产品或成套试剂盒还包含有助于遵守给药方案的工具,例如详细说明如何施用该组合的说明书。

[0999] 在一个实施方案中,药物产品或成套试剂盒还包含说明,表明如本文定义的组合可用于治疗癌症。

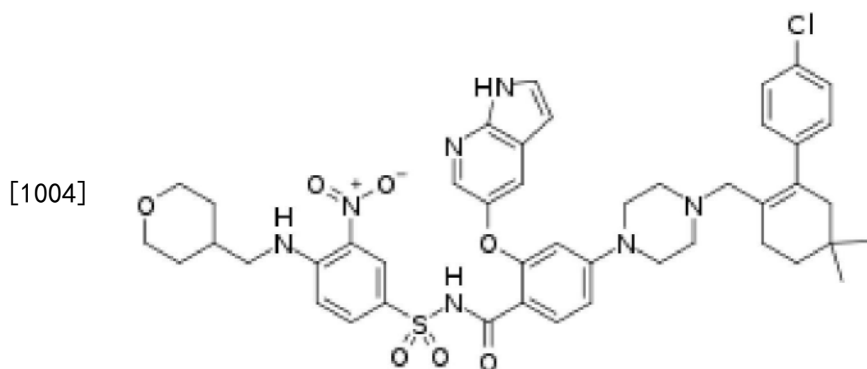
[1000] 在一个实施方案中,药物产品是药物组合物。

[1001] BCL2抑制剂

[1002] 批准用于治疗用途的任何合适的BCL2抑制剂都可用于本发明的该联合疗法中。

[1003] 合适地,BCL2抑制剂是维奈托克或其药学上可接受的盐。维奈托克的化学名称是4-{4-[ (4'-氯-5,5-二甲基[3,4,5,6-四氢[1,1'-联苯基]]-2-基) 甲基] 哌嗪-1-基}-N-(3-

硝基-4-{[(氧杂环己烷-4-基)甲基]氨基}苯-1-磺酰基)-2-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基]苯甲酰胺,其化学结构如下所示:



#### [1005] 治疗用途

[1006] 本发明还涉及一种如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗其中BCL2抑制剂疗法有益的疾病或病症(例如治疗癌症),其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与BCL2抑制剂(例如维奈托克)联合施用。

[1007] 本发明还涉及本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗其中BCL2抑制剂疗法有益的疾病或病症(例如治疗癌症)的药物中的用途,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与BCL2抑制剂(例如维奈托克)联合施用。

[1008] 本发明还涉及一种治疗其中BCL2抑制剂疗法有益的疾病或病症(例如治疗癌症)的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,联合BCL2抑制剂(例如维奈托克)。

[1009] 合适地,本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与BCL2抑制剂(例如维奈托克)疗法同时、依次或分别施用。

[1010] 在一个方面,本发明涉及一种组合,其包含如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐。

[1011] 另一方面,本发明涉及一种药物产品,其包含上文定义的组合。

[1012] 另一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含如上文所定义的组合和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[1013] 另一方面,本发明涉及一种如上文所定义的组合、或一种如上文所定义的药物产品、或一种如上文所定义的药物组合物,其用于治疗。

[1014] 另一方面,本发明涉及一种如本文定义的组合、或一种如上文所定义的药物产品、或一种如上文所定义的药物组合物,其用于治疗其中BCL2抑制剂疗法有益的疾病或病症(例如治疗癌症)。

[1015] 另一方面,本发明涉及上文定义的组合在制备用于治疗其中BCL2抑制剂疗法有益的疾病或病症(例如治疗癌症)的药物中的用途。

[1016] 另一方面,本发明涉及一种治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法,其中BCL2抑制剂疗法在所述疾病或病症中是有益的(例如治疗癌症),所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的上文定义的组合。

[1017] 另一方面,本发明涉及如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与BCL2抑制剂(例如维

奈托克)或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[1018] 另一方面,本发明涉及一种BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中所述BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐与本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[1019] 另一方面,本发明涉及本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述药物与BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[1020] 另一方面,本发明涉及BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述药物与本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[1021] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐彼此依次、分别或同时施用。

[1022] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症或增强BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐的作用的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者分别、依次或同时施用治疗有效量的BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐和本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐。

[1023] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症或增强本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐的作用的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者分别、依次或同时施用治疗有效量的本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及BCL2抑制剂(例如维奈托克)或其药学上可接受的盐。

[1024] 本发明的联合疗法的抗增殖作用在人类癌症的治疗中具有特殊的应用。特别地,本发明的联合疗法将用于治疗任何涉及METTL3和/或BCL2活性的人类癌症。这包括对包含单独METTL3抑制剂或BCL2抑制剂的治疗无反应的任何癌症。

[1025] 合适地,癌症选自急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)和骨髓增生异常综合征(MDS)。

[1026] 在一个实施方案中,本发明的这种联合疗法适用于治疗急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)。

[1027] 抗癌作用可通过一种或多种机制产生,包括但不限于促进抗肿瘤免疫反应、调节细胞增殖、抑制血管生成(新血管的形成)、抑制转移(肿瘤从其起源扩散)、抑制侵袭(肿瘤细胞扩散到邻近的正常结构中或器官内)或促进凋亡(程序性细胞死亡)。

[1028] 如上所述,BCL2抑制剂可以是任何BCL2抑制剂,METTL3抑制剂可以是任何已知的METTL3抑制剂。

[1029] 在一个实施方案中,BCL2抑制剂是维奈托克或其药学上可接受的盐;METTL3抑制剂如本文所定义。

[1030] 在一个实施方案中,BCL2抑制剂是维奈托克或其药学上可接受的盐;METTL3抑制剂选自上文定义的式I、II、VI或VII的任何化合物或其药学上可接受的盐。

[1031] 在一个实施方案中,BCL2抑制剂是维奈托克或其药学上可接受的盐;METTL3抑制

剂选自STM3006、STM3480或STM3675或其药学上可接受的盐。

[1032] 在一个实施方案中,BCL2抑制剂是维奈托克或其药学上可接受的盐;METTL3抑制剂是STM3480或其药学上可接受的盐。

[1033] 3.METTL3抑制剂与蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(如柔红霉素)、阿糖胞苷、去甲基化剂(如5-氮杂胞苷)、FLT3抑制剂(如奎扎替尼)和地西他滨的组合

[1034] 本发明的一个方面在于认识到,当与柔红霉素、阿糖胞苷、5-氮杂胞苷和奎扎替尼联合施用时,METTL3抑制剂化合物STM3480和STM3006在Kasumi1或MOLM-14AML细胞系中产生增强的治疗效果(参见实施例4)。

[1035] 总之,这些数据表明施用METTL3抑制剂可增强这些AML标准治疗药剂的抗肿瘤作用。因此,METTL3抑制剂与蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素)、阿糖胞苷、去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨)和/或FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)的组合为癌症(尤其是急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)和/或骨髓增生异常综合征(MDS))的治疗提供了有希望的疗法。

[1036] 因此,本发明的联合治疗具有在癌症患者中,尤其是对使用METTL3抑制剂或蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素)、阿糖胞苷、去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨)和/或FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)的治疗没有良好反应的癌症患者,提供更好治疗结果的潜力。

[1037] 在一个方面,本发明提供了一种组合,其包含如本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480、STM3006和STM3675)或其药学上可接受的盐,以及蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素)、阿糖胞苷、去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨)和/或FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)或其药学上可接受的盐。

[1038] 另一方面,本发明提供了一种药物产品,其包含如本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480、STM3006和STM3675)或其药学上可接受的盐,以及蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素)、阿糖胞苷、去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨)和/或FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)或其药学上可接受的盐的组合。

[1039] 在一个实施方案中,药物产品可包含成套试剂盒,所述成套试剂盒包含本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480、STM3006和STM3675)或其药学上可接受的盐以及蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素)、阿糖胞苷、去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨)和/或FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)或其药学上可接受的盐的单独制剂。如本文定义的METTL3抑制剂和蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素)、阿糖胞苷、去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨)和/或FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)或其药学上可接受的盐的单独制剂,可以依次、分别和/或同时施用。

[1040] 在另一个实施方案中,药物产品是成套试剂盒,其包括:

[1041] 第一容器,其包含本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480、STM3006和STM3675)或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体;和

[1042] 第二容器,其包含蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素)、阿糖胞苷、去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨)和/或FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体,和

[1043] 用于容纳所述第一和第二容器的容器装置。

[1044] 在一个实施方案中,药物产品可以包含一种或多种单位剂型(例如小瓶、片剂或胶囊,于吸塑包装中)。在一个实施方案中,每个单位剂量仅包含一种药剂,选自本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480、STM3006和STM3675)和蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素)、阿糖胞苷、去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨)和/或FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)。在另一个实施方案中,单位剂型同时包含本文定义的METTL3抑制剂(例如STM3480、STM3006和STM3675)以及蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素)、阿糖胞苷、去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨)和/或FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)。

[1045] 在一个实施方案中,药物产品或成套试剂盒还包含有助于遵守给药方案的工具,例如详细说明如何施用该组合的说明书。

[1046] 在一个实施方案中,药物产品或成套试剂盒还包含说明,表明如本文定义的组合可用于治疗癌症。

[1047] 在一个实施方案中,药物产品是药物组合物。

[1048] 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂、去甲基化剂和FLT3抑制剂

[1049] 任何合适的蒽环类拓扑异构酶2抑制剂、去甲基化剂和FLT3抑制剂都可以用于本发明的联合疗法中。

[1050] 合适地,蒽环类拓扑异构酶2抑制剂选自柔红霉素、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)或伊达比星(idarubicin)。最合适地,蒽环类拓扑异构酶2抑制剂选自柔红霉素和多柔比星。在一个实施方案中,蒽环类拓扑异构酶2抑制剂是柔红霉素。

[1051] 合适地,去甲基化剂选自5-氮杂胞苷或地西他滨。在一个实施方案中,去甲基化剂是5-氮杂胞苷。在另一个实施方案中,去甲基化剂是地西他滨。

[1052] 合适地,FLT3抑制剂选自索拉非尼(sorafenib)、来他替尼(lestaurtinib)、米哚妥林(midostaurin)、奎扎替尼、crenolanib或吉列替尼(gilteritinib)。更合适地,FLT3抑制剂选自米哚妥林、奎扎替尼或吉列替尼。在一个实施方案中,FLT3抑制剂是米哚妥林。在另一个实施方案中,FLT3抑制剂是奎扎替尼。在另一个实施方案中,FLT3抑制剂是吉列替尼。

[1053] 治疗用途

[1054] 本发明还涉及如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与一种或多种选自以下的其他药剂或其药学上可接受的盐联合施用:

[1055] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[1056] (ii) 阿糖胞苷;

[1057] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[1058] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)。

[1059] 本发明还涉及本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与一种或多种选自以下的其他药剂或其药学上可接受的盐联合施用:

[1060] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[1061] (ii) 阿糖胞苷;

[1062] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[1063] (iv)FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)。

[1064] 本发明还涉及一种治疗癌症的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,联合一种或多种选自以下的其他药剂:

[1065] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[1066] (ii) 阿糖胞苷;

[1067] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[1068] (iv)FLT3抑制剂(例如奎扎替尼);

[1069] 或其药学上可接受的盐。

[1070] 合适地,本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与以下药剂或其药学上可接受的盐同时、依次或分别施用:

[1071] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[1072] (ii) 阿糖胞苷;

[1073] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[1074] (iv)FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)。

[1075] 另一方面,本发明涉及一种药物产品,其包含上文定义的组合。

[1076] 另一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含如上文所定义的组合和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[1077] 另一方面,本发明涉及一种如上文所定义的组合、或一种如上文所定义的药物产品、或一种如上文所定义的药物组合物,其用于治疗。

[1078] 另一方面,本发明涉及一种如上文所定义的组合、或一种如上文所定义的药物产品、或一种如上文所定义的药物组合物,其用于治疗癌症。

[1079] 另一方面,本发明涉及上文定义的组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[1080] 另一方面,本发明涉及一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的上文定义的组合。

[1081] 另一方面,本发明涉及如本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与一种或多种选自以下的其他药剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用:

[1082] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[1083] (ii) 阿糖胞苷;

[1084] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[1085] (iv)FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)。

[1086] 另一方面,本发明涉及一种选自以下的药剂:

[1087] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[1088] (ii) 阿糖胞苷;

[1089] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[1090] (iv)FLT3抑制剂(例如奎扎替尼);

[1091] 或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中所述药剂或其药学上可接受的盐与本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[1092] 另一方面,本发明涉及本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用

于治疗癌症的药物中的用途,其中所述药物用于与一种或多种选自以下的其他药剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用:

[1093] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[1094] (ii) 阿糖胞苷;

[1095] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[1096] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼)。

[1097] 另一方面,本发明涉及选自以下的药剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途:

[1098] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[1099] (ii) 阿糖胞苷;

[1100] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[1101] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼);

[1102] 其中所述药物与本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[1103] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及选自以下的药剂:

[1104] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[1105] (ii) 阿糖胞苷;

[1106] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[1107] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼);

[1108] 或其药学上可接受的盐,

[1109] 其中本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐与所述药剂或其药学上可接受的盐彼此依次、分别或同时施用。

[1110] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症或增强选自以下的药剂或其药学上可接受的盐的作用的方法:

[1111] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[1112] (ii) 阿糖胞苷;

[1113] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[1114] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼);

[1115] 所述方法包括向需要这种治疗的患者分别、依次或同时施用治疗有效量的所述药剂或其药学上可接受的盐和本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐。

[1116] 另一方面,本发明涉及一种治疗癌症或增强本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐的作用的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者分别、依次或同时施用治疗有效量的本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐,以及选自以下的药剂:

[1117] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[1118] (ii) 阿糖胞苷;

[1119] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[1120] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼);

[1121] 或其药学上可接受的盐。

[1122] 本发明的联合疗法的抗增殖作用在人类癌症的治疗中具有特殊的应用。

[1123] 合适地,癌症选自急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)和骨髓增生异常综合征(MDS)。

[1124] 在一个实施方案中,本发明的这种联合疗法适用于治疗急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)。

[1125] 抗癌作用可通过一种或多种机制产生,包括但不限于促进抗肿瘤免疫反应、调节细胞增殖、抑制血管生成(新血管的形成)、抑制转移(肿瘤从其起源扩散)、抑制侵袭(肿瘤细胞扩散到邻近的正常结构中或器官内)或促进凋亡(程序性细胞死亡)。

[1126] 如上所述,任何合适的蒽环类拓扑异构酶2抑制剂、去甲基化剂和FLT3抑制剂都可以用于本发明的联合疗法中。

[1127] 在一个实施方案中,METTL3抑制剂如本文所定义,第二药剂选自柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、5-氮杂胞苷、地西他滨、索拉非尼、来他替尼、米哚妥林、奎扎替尼、crenolanib、吉列替尼或阿糖胞苷。

[1128] 在一个实施方案中,METTL3抑制剂选自上文定义的式I、II、VI或VII的任何化合物或其药学上可接受的盐,第二药剂选自柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、5-氮杂胞苷、地西他滨、索拉非尼、来他替尼、米哚妥林、奎扎替尼、crenolanib、吉列替尼或阿糖胞苷。

[1129] 在一个实施方案中,METTL3抑制剂选自上文定义的式I、II、VI或VII的任何化合物或其药学上可接受的盐,第二药剂选自柔红霉素、多柔比星、5-氮杂胞苷、地西他滨、米哚妥林、奎扎替尼、吉列替尼或阿糖胞苷。

[1130] 在一个实施方案中,METTL3抑制剂选自上文定义的式I、II、VI或VII的任何化合物或其药学上可接受的盐,第二药剂选自柔红霉素、5-氮杂胞苷、地西他滨、奎扎替尼或阿糖胞苷。

[1131] 在一个实施方案中,METTL3抑制剂选自STM3006、STM3480或STM3675或其药学上可接受的盐,第二药剂选自柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、5-氮杂胞苷、地西他滨、索拉非尼、来他替尼、米哚妥林、奎扎替尼、crenolanib、吉列替尼或阿糖胞苷。

[1132] 在一个实施方案中,METTL3抑制剂选自STM3006、STM3480或STM3675或其药学上可接受的盐,第二药剂选自柔红霉素、多柔比星、5-氮杂胞苷、地西他滨、米哚妥林、奎扎替尼、吉列替尼或阿糖胞苷。

[1133] 在一个实施方案中,METTL3抑制剂选自STM3006、STM3480或STM3675或其药学上可接受的盐,第二药剂选自柔红霉素、5-氮杂胞苷、地西他滨、奎扎替尼或阿糖胞苷。

[1134] 在一个实施方案中,METTL3抑制剂是STM3480或其药学上可接受的盐,第二药剂选自柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、5-氮杂胞苷、地西他滨、索拉非尼、来他替尼、米哚妥林、奎扎替尼、crenolanib、吉列替尼或阿糖胞苷。

[1135] 在一个实施方案中,METTL3抑制剂是STM3480或其药学上可接受的盐,第二药剂选自柔红霉素、多柔比星、5-氮杂胞苷、地西他滨、米哚妥林、奎扎替尼、吉列替尼或阿糖胞苷。

[1136] 在一个实施方案中,METTL3抑制剂是STM3480或其药学上可接受的盐,第二药剂选自柔红霉素、5-氮杂胞苷、地西他滨、奎扎替尼或阿糖胞苷。

### [1137] 药物组合物

[1138] 一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含本文定义的METTL3抑制剂或其药学上可接受的盐以及如上定义的存在于组合中的其它药剂或其药学上可接受的盐的组合,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[1139] 本发明的药物组合物可以是适用于口服使用的形式(例如片剂、锭剂、硬或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳液、可分散的粉末或颗粒、糖浆或酏剂)、适用于局部使用的形式(例如乳膏、软膏、凝胶或水性或油性溶液或悬浮液)、适用于通过吸入施用的形式(例如细碎粉末或液体气溶胶)、适用于通过吹入施用的形式(例如细碎粉末)或适用于肠胃外施用的形式(例如用于静脉内、皮下、肌肉内、腹膜内或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液或用于直肠给药的栓剂)。

[1140] 本发明的药物组合物通常用于肠胃外施用,尤其是当抑制剂是抗体时。

[1141] 药物组合物可通过常规方法使用本领域熟知的常规药物赋形剂获得。因此,用于口服使用的组合物可含有例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[1142] 将存在联合治疗的每种成分的有效量。这种量是足以治疗或预防本文提及的癌症病症、减缓其进展和/或减轻与该病症相关的症状的量。

[1143] 与一种或多种赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量必然会根据所治疗的个体和特定施用途径而变化。例如,用于口服施用于人的制剂通常含有例如0.5mg至0.5g与适当且方便量的赋形剂复合的活性剂(更合适地0.5至100mg,例如1至30mg),所述赋形剂的量可以为总组合物重量的约5%至约98%。

[1144] 用于本发明的组合的治疗或预防目的的剂量大小将理所当然地根据病况的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及施用途径,根据众所周知的医学原则而变化。

[1145] 在将本发明的组合用于治疗或预防目的时,通常将在相关具体药剂的治疗有效剂量内施用。这些剂量在本领域中是已知的,并且将因药剂而异。剂量可以例如在0.1mg/kg至30mg/kg体重的范围内。免疫检查点抑制剂之间的给药方案也各不相同。合适的给药方案是本领域已知的。

### [1146] 施用途径

[1147] 本发明的组合或包含所述组合的药物组合物可以通过任何合适或方便的施用途径施用于受试者,无论是全身地/外周地还是局部地(即,在所需作用的部位)。

[1148] 根据药剂的性质,施用途径包括但不限于口服(例如通过摄入);颊;舌下;透皮(包括例如通过贴剂、膏药等);透粘膜(包括例如通过贴剂、膏药等);鼻内(例如通过鼻喷雾);眼睛(例如通过滴眼剂);肺部(例如通过吸入或吹入疗法,使用例如通过气溶胶,例如通过口腔或鼻子);直肠(例如通过栓剂或灌肠剂);阴道(例如通过阴道栓);肠胃外,例如,通过注射,包括皮下、皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、包膜下、眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内;通过植入贮库或贮存器,例如皮下或肌肉内。

### [1149] 与其他治疗剂的组合

[1150] 本文定义的联合治疗可作为治疗特定病症的单一疗法来应用,或者除了本发明的联合治疗之外,其可包括一种或多种额外疗法(包括用另一种治疗剂治疗、手术或其他治疗干预,例如在肿瘤学环境中的放疗)。

[1151] 通常,与本发明的联合疗法联合使用的其它治疗剂将是一种或多种用作治疗相关疾病或病症的标准治疗的治疗剂。其它治疗剂可包括,例如,用于治疗相关病症的另一种药物,或调节对本发明联合疗法的生物反应的药剂,例如,免疫调节剂。

[1152] 这种联合治疗可以通过同时、依次或分别施用治疗物的各个组分来实现。这种组合产品使用上文所述剂量范围内的本发明化合物和批准剂量范围内的其它药物活性剂。

[1153] 例如,上文定义的联合疗法可以作为单一疗法应用,或者除了本发明化合物之外,还可以包括常规手术或放疗或化疗。这种化疗还可包括以下类别的抗肿瘤药剂中的一种或多种:-

[1154] 用于医学肿瘤学的其他抗增殖/抗肿瘤药物及其组合,例如烷化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺和亚硝基脲);抗代谢物(例如吉西他滨和抗叶酸剂如氟嘧啶如5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷和羟基脲);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素如阿霉素、博来霉素、多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素D和光神霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨和紫杉烷类如紫杉醇和泰索帝和Polo激酶抑制剂);和拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、托泊替康和喜树碱);

[1155] 细胞生长抑制剂(cytostatic agent),例如抗雌激素药(例如他莫昔芬(tamoxifen),氟维司群(fulvestrant),托瑞米芬(toremifene),雷洛昔芬(raloxifene),屈洛昔芬(droloxifene)和吡哌昔芬(iodoxyfene)),抗雄激素药(例如比卡鲁胺(bicalutamide),氟他胺(flutamide),尼鲁米特(nilutamide)和醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate)),LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林(goserelin),亮丙瑞林(leuporelin)和布舍瑞林(buserelin)),孕激素(例如醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)),芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑(anastrozole),来曲唑(letrozole),伏氯唑(vorazole)和依西美坦(exemestane))和5 $\alpha$ -还原酶抑制剂如非那甾胺(finasteride);

[1156] 抗侵袭剂[例如c-Src激酶家族抑制剂,如4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉(AZD0530;国际专利申请W001/94341)、N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼,BMS-354825;J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661)和伯舒替尼(SKI-606)和金属蛋白酶抑制剂如马立马司他、尿激酶纤溶酶原激活物受体功能抑制剂或肝素酶抗体];

[1157] 生长因子功能抑制剂:例如此类抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如抗erbB2抗体曲妥珠单抗[trastuzumab, Herceptin<sup>TM</sup>]、抗EGFR抗体帕尼单抗(panitumumab)、抗erbB1抗体西妥昔单抗[cetuximab, Erbitux, C225]和Stern等人(Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29)公开的任何生长因子或生长因子受体抗体;此类抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,例如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼,ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(厄洛替尼,OSI-774)和6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033)、erbB2酪氨酸激酶抑制剂如拉帕替尼);肝细胞生长因子

家族的抑制剂;胰岛素生长因子家族的抑制剂;血小板衍生生长因子家族的抑制剂,如伊马替尼和/或尼罗替尼 (AMN107);丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如Ras/Raf信号传导抑制剂,例如法尼基转移酶抑制剂,例如索拉非尼 (BAY 43-9006)、替比法尼 (R115777) 和洛那法尼 (SCH66336))、通过MEK和/或AKT激酶进行的细胞信号传导的抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、PI3激酶抑制剂、Plt3激酶抑制剂、CSF-1R激酶抑制剂、IGF受体(胰岛素样生长因子) 激酶抑制剂;极光激酶抑制剂(例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528和AX39459) 和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂如CDK2和/或CDK4抑制剂;

[1158] 抗血管生成剂,例如抑制血管内皮生长因子作用的那些,[例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗 (bevacizumab, Avastin<sup>TM</sup>) 和例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂如凡德他尼 (ZD6474)、瓦他拉尼 (PTK787)、舒尼替尼 (SU11248)、阿西替尼 (AG-013736)、帕唑帕尼 (GW 786034) 和4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基) 喹唑啉 (AZD2171; WO 00/47212中的实施例240)、例如国际专利申请W097/22596、W0 97/30035、W0 97/32856和W0 98/13354中公开的化合物和通过其他机制起作用的化合物(例如利诺胺 (linomide)、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂和血管抑制素)];

[1159] 血管损伤剂如考布他汀A4 (Combretastatin A4) 和国际专利申请W0 99/02166、W0 00/40529、W0 00/41669、W0 01/92224、W0 02/04434和W0 02/08213中公开的化合物;

[1160] 内皮素受体拮抗剂,例如齐泊腾坦 (ZD4054) 或阿曲生坦;

[1161] 反义疗法,例如针对上述靶标的那些,例如ISIS2503——一种抗ras反义物;

[1162] 基因治疗方法,包括例如替代异常基因的方法,例如异常p53或异常BRCA1或BRCA2、GDEPT(基因导向酶前药疗法) 方法,例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的方法和提高患者对化疗或放疗的耐受性的方法,如多药耐药基因疗法;和

[1163] 免疫治疗方法,包括例如增加患者肿瘤细胞的免疫原性的离体和体内方法,例如用细胞因子如白细胞介素2、白细胞介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子转染,降低T细胞无能的方法,使用转染的免疫细胞如细胞因子转染的树突细胞的方法,使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法。

[1164] 在一个具体的实施方案中,除了本发明的联合疗法之外,上文定义的联合疗法可以包括常规手术或放疗或化疗。

[1165] 这种联合治疗可以通过同时、依次或分别施用治疗物的各个组分来实现。这种组合产品使用上文所述剂量范围内的本发明联合疗法和批准剂量范围内的其它药物活性剂。

[1166] 根据本发明的这一方面,提供了一种用于治疗本文定义的癌症的如前所定义的组合,包括上文所定义的本发明的联合疗法,以及另一种抗肿瘤药剂。

[1167] 根据本发明的这一方面,提供了一种用于治疗本文定义的癌症的组合,包括上文定义的本发明的联合疗法,以及上文列出的任何一种抗肿瘤药剂。

[1168] 在本发明的另一方面,提供了一种本发明的组合产品,用于与另一种抗肿瘤药剂组合治疗癌症,所述另一种抗肿瘤药剂任选地选自上文所列的一种。

[1169] 在一个具体方面,本发明提供了如上定义的METTL3抑制剂和BCL2抑制剂的组合,其用于治疗急性髓性白血病 (AML)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL) 或骨髓增生异常综合征 (MDS),其中METTL3抑制剂和BCL2抑制剂与另外的抗肿瘤药剂联合施用。

[1170] 另一方面,本发明提供了STM3480和维奈托克的组合,其用于治疗急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)或骨髓增生异常综合征(MDS),其中STM3480和维奈托克与另一种抗肿瘤药剂联合施用。

[1171] 合适地,另外的抗肿瘤药剂选自作为AML、CLL、SLL或MDS治疗的标准治疗的药剂。特别地,另外的抗肿瘤药剂可以选自:

[1172] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[1173] (ii) 阿糖胞苷;

[1174] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[1175] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼);

[1176] 或其药学上可接受的盐。

[1177] 更具体地,另外的抗肿瘤药剂可以选自柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、5-氮杂胞苷、地西他滨、索拉非尼、来他替尼、米哚妥林、奎扎替尼、crenolanib、吉列替尼或阿糖胞苷。合适地,所述组合用于治疗AML、CLL或SLL,尤其是AML。

[1178] 在一个具体方面,本发明提供了STM3480和维奈托克的组合,其用于治疗急性髓性白血病(AML),其中STM3480和维奈托克与另一种抗肿瘤药剂联合施用。合适地,另外的抗肿瘤药剂选自作为AML治疗的标准治疗的药剂。特别地,另外的抗肿瘤药剂可以选自:

[1179] (i) 蒽环类拓扑异构酶2抑制剂(例如柔红霉素);

[1180] (ii) 阿糖胞苷;

[1181] (iii) 去甲基化剂(例如5-氮杂胞苷或地西他滨);或者

[1182] (iv) FLT3抑制剂(例如奎扎替尼);

[1183] 或其药学上可接受的盐。更具体地,另外的抗肿瘤药剂可以选自柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、5-氮杂胞苷、地西他滨、索拉非尼、来他替尼、米哚妥林、奎扎替尼、crenolanib、吉列替尼或阿糖胞苷。合适地,所述组合用于治疗AML、CLL或SLL,尤其是AML。

## 附图说明

[1184] 参考附图,仅通过示例的方式描述本发明的实施方案,其中:

[1185] 图1-STM3480和帕博利珠单抗的组合导致SKOV3肿瘤存活(NLR强度)的最大降低,并且相对于任一种单独的药剂,效果增强。

[1186] 图2-STM3480和阿维鲁单抗的组合导致SKOV3肿瘤存活(NLR强度)的最大降低,并且相对于任一种单独的药剂,效果增强。

[1187] 图3-显示了所示处理后A20淋巴瘤的平均肿瘤体积,显示平均值的标准误差(SEM)。溶媒处理(黑色实线、空心圆圈)显示了快速的进行性肿瘤生长。STM3480处理(灰色虚线、空心方块)显示了与溶媒对照相比肿瘤生长减少。抗PD1处理(灰色虚线、空心圆圈)显示了肿瘤生长适度减少。STM3480和抗PD1的组合(黑色虚线,实心三角形)显示了6/10的动物出现完全的肿瘤消退。缩写:TV-肿瘤体积;BID-每天给药两次;BIW-每周给药两次。

[1188] 图4-A20淋巴瘤的肿瘤生长显示了所示处理后单个肿瘤的生长。溶媒处理(黑色实线,左上图)显示了9/10的动物出现进行性的肿瘤生长。STM3480处理(灰色虚线,右上图)显示了8/10的动物出现进行性的肿瘤生长。抗PD1处理(黑色虚线,左下图)显示了8/10的动物出现进行性的肿瘤生长。STM3480和抗PD1的组合(黑色点划线,右下图)显示了2/10的动物

出现进行性的肿瘤生长,8/10的动物出现肿瘤消退,6/10的动物出现完全的肿瘤消退。缩写:TV-肿瘤体积;BID-每天给药两次;BIW-每周给药两次。

[1189] 图5-在任何组中都没有观察到处理对体重的不利影响。注意,从第25天开始,溶媒处理组的体重下降是疾病进展和大肿瘤负荷的结果,而不是由于处理本身。

[1190] 图6-STM3480显示了在Kasumi1 AML细胞系中与维奈托克的协同相互作用,如下表所示,随着STM3480浓度的增加,维奈托克的IC50降低。

[1191] 图7-STM3480显示了在MOLM13 AML细胞系中与维奈托克的协同相互作用,如下表所示,随着STM3480浓度的增加,维奈托克的IC50降低。

[1192] 图8-STM3006显示了在Kasumi1 AML细胞系中与维奈托克的协同相互作用,如下表所示,随着STM3006浓度的增加,维奈托克的IC50降低。

[1193] 图9-STM3006显示了在MOLM13 AML细胞系中与维奈托克的协同相互作用,如下表所示,随着STM3006浓度的增加,维奈托克的IC50降低。

[1194] 图10-STM3675显示了在Kasumi1 AML细胞系中与维奈托克的协同相互作用,如下表所示,随着STM3675浓度的增加,维奈托克的IC50降低。

[1195] 图11-STM3675显示了在MOLM13 AML细胞系中与维奈托克的协同相互作用,如下表所示,随着STM3675浓度的增加,维奈托克的IC50降低。

[1196] 图12-STM3480显示了在Kasumi1 AML细胞系中与柔红霉素的相加性相互作用,随着STM3480浓度的增加,活力降低。没有观察到柔红霉素的IC50的变化,这表明了相加性相互作用。

[1197] 图13-STM3006显示了在Kasumi1 AML细胞系中与柔红霉素的相加性相互作用,随着STM3006浓度的增加,活力降低。没有观察到柔红霉素的IC50的变化,这表明了相加性相互作用。

[1198] 图14-STM3480显示了在Kasumi1 AML细胞系中与阿糖胞苷的相加性相互作用,随着STM3480浓度的增加,活力降低。没有观察到阿糖胞苷的IC50的变化,这表明了相加性相互作用。

[1199] 图15-STM3006显示了在Kasumi1 AML细胞系中与阿糖胞苷的相加性相互作用,随着STM3006浓度的增加,活力降低。没有观察到阿糖胞苷的IC50的变化,这表明了相加性相互作用。

[1200] 图16-STM3480显示了在Kasumi1 AML细胞系中与5'-氮杂胞苷的相加性相互作用,随着STM3480浓度的增加,活力降低。没有观察到5'-氮杂胞苷的IC50的变化,这表明了相加性相互作用。

[1201] 图17-STM3006显示了在Kasumi1 AML细胞系中与5'-氮杂胞苷的相加性相互作用,随着STM3006浓度的增加,活力降低。没有观察到5'-氮杂胞苷的IC50的变化,这表明了相加性相互作用。

[1202] 图18-STM3480显示了在FLT3突变体MOLM-14AML细胞系中与奎扎替尼的相加性相互作用,随着STM3480浓度的增加,活力降低。没有观察到奎扎替尼的IC50的变化,这表明了相加性相互作用。

[1203] 图19-STM3006显示了在FLT3突变体MOLM-14AML细胞系中与奎扎替尼的相加性相互作用,随着STM3006浓度的增加,活力降低。没有观察到奎扎替尼的IC50的变化,这表明了

相加性相互作用。

[1204] 实施例

[1205] 化合物STM3480、STM3675和STM3006的制备

[1206] 使用了以下缩写：

[1207] AIBN-偶氮二异丁腈

[1208] DBU-1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯

[1209] DCE-二氯乙烷

[1210] DCM-二氯甲烷

[1211] DIBAL-二异丁基氢化铝

[1212] DIPEA-N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺

[1213] DMAP-4-二甲基氨基吡啶

[1214] DMF-二甲基甲酰胺

[1215] DMSO-二甲基亚砷

[1216] DPPA-叠氮磷酸二苯酯

[1217] HATU-[二甲基氨基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-二甲基-铵;六氟磷酸盐

[1218] HPLC-高效液相色谱

[1219] IPA-异丙醇

[1220] LCMS-液相色谱质谱

[1221] NBS-N-溴代琥珀酰亚胺

[1222] NMP-N-甲基-2-吡咯烷酮

[1223] 相分离柱-Telos分相器6mL

[1224] RBF-圆底烧瓶

[1225] RM-反应混合物

[1226] RT-保留时间

[1227] STAB-三乙酰氧基硼氢化钠

[1228] T3P-丙基膦酸酐

[1229] TBAF-四正丁基氟化铵

[1230] TEA-三乙胺

[1231] TFA-三氟乙酸

[1232] TFAA -三氟乙酸酐

[1233] THF-四氢呋喃

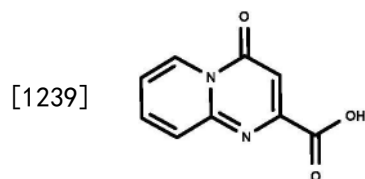
[1234] 实施例中使用了以下方法：

[1235] LCMS方法A是指在1.2min内,以1.2mL/min的流速,使用由0.1%甲酸组成的流动相,以5-100%的MeCN水溶液梯度进行的低pH分析。固定相由Kinetex Core-Shell C18, 2.1mm x 50mm, 5 $\mu$ m组成。在40℃下进行实验。

[1236] LCMS方法B是指在2.1min内,以1.0mL/min的流速,使用由2mM碳酸氢铵组成的流动相(缓冲至pH10),以5-100%的MeCN水溶液梯度进行的高pH分析。固定相由Phenomenex Gemini-NX C18, 2.0x 50mm, 3 $\mu$ m组成。在40℃下进行实验。

[1237] LCMS方法C是指在5.8min内,以0.6mL/min的流速,使用由2mM碳酸氢铵组成的流动相(缓冲至pH10),以5-100%的MeCN水溶液梯度进行的高pH分析。固定相由Waters UPLC® BEHTM C18, 2.1x 100mm, 1.7 $\mu$ m组成。在40℃下进行实验。

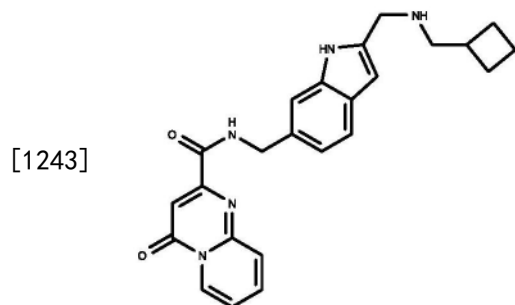
[1238] 中间体1:4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸



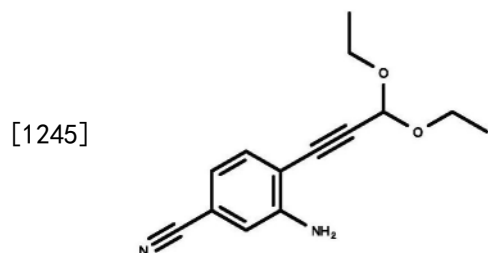
[1240] 在室温下,将4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯[Tetrahedron (2014), 70 (17), 2761-2765] (3.94g, 19.3mmol) 溶解在氯化氢溶液 (8M, 7.5mL) 中(添加时注意到放热),并将混合物加热回流2h。将混合物冷却至室温,过滤收集沉淀物,真空干燥,得到标题化合物 (3.00g, 81%), 为白色固体。

[1241] 方法A:LC-MS(电喷雾):m/z=191.1 (M+H)<sup>+</sup>, RT=0.32min。

[1242] STM3480-N-[(2-[(环丁基甲基)氨基]甲基)-1H-吡啶-6基)甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备



[1244] 步骤1:3-氨基-4-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1基)苄腈

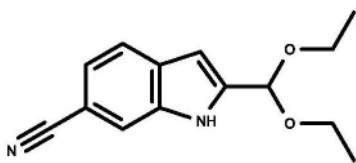


[1246] 在环境温度下,向3-氨基-4-碘苄腈 (8.00g, 32.8mmol) 在无水THF (40mL) 和三乙胺 (80mL, 0.574mol) 中的溶液中加入Pd<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (230mg, 0.328mmol) 和三苯基膦 (172mg, 0.656mmol)。通过向溶液中鼓入氮气20分钟,将溶液脱气。然后依次加入碘化铜(I) (125mg, 0.66mmol) 和3,3-二乙氧基丙-1-炔 (5.04g, 39.3mmol),并在氮气气氛下搅拌反应物18小时。过滤收集沉淀物(三乙胺盐酸盐),用EtOAc (约20mL) 洗涤。将滤液减压浓缩,残余物通过SiO<sub>2</sub>色谱纯化[Biotage KP-Sil 100g,用0-50% EtOAc的庚烷溶液洗脱]。将含有产物的级分合并,真空浓缩,得到标题化合物 (8.19g, Quant), 为橙色油状物。

[1247] 方法B:LC-MS(电喷雾):m/z=262.3 (M+H)<sup>+</sup>, RT=1.65min。

[1248] 步骤2:2-(二乙氧基甲基)-1H-吡啶-6-腈

[1249]

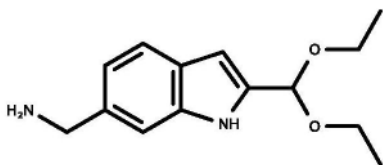


[1250] 在0℃下,向搅拌的3-氨基-4-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)苄腈(8.00g,31.1mmol)在NMP(99mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(6.98g,62.2mmol)(溶液的颜色从橙色变为深红色)。升温至RT后,溶液在环境温度下搅拌16小时。加入饱和氯化铵水溶液(25mL),所得混合物在EtOAc(250mL)和水(250mL)之间分配。分离各层,有机层用水(2×200mL)洗涤两次以上。有机层用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到棕色油状物。用EtOAc(200mL)再萃取第一水层,分离各层。用水(2×200mL)洗涤有机层两次。有机层用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到橙色油状物。粗产物通过SiO<sub>2</sub>色谱纯化[Biotage KP-Sil 100g,用0-50% EtOAc的庚烷溶液洗脱]。将含有产物的级分合并并真空浓缩。将残余物(黄色固体)从EtOAc/庚烷中重结晶,得到标题化合物(5.86g,24.0mmol,77%),为无色结晶固体。

[1251] 方法B:LC-MS(电喷雾): $m/z=262.3(M+H)^+$ ,RT=1.69min。

[1252] 步骤3:[2-(二乙氧基甲基)-1H-吡啶-6-基]甲胺

[1253]

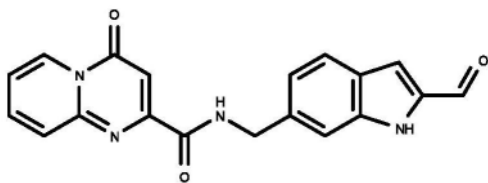


[1254] 向2-(二乙氧基甲基)-1H-吡啶-6-腈(5.8g,24mmol)在乙醇(70mL)中的脱气溶液中加入氨的甲醇溶液(7M,20mL,0.14mmol),将反应物脱气并用氮气回填3次。加入雷尼镍(假定50%,约5.4g,0.1mmol),将反应物抽空并用氮气回填3次。最后一次抽空烧瓶,并置于氢气气氛下,在环境温度下搅拌3小时。加入更多的雷尼镍(约2.7g),将反应物抽空并置于氢气气氛下,在环境温度下搅拌16小时。通过过滤(通过硅藻土(Kieselguhr))除去催化剂,并用甲醇(50mL)洗涤。滤液减压浓缩,得到标题化合物(5.96g,100%),为无色油状物,静置后结晶。

[1255] 方法C:LC-MS(电喷雾): $m/z=247.3(M+H)^+$ ,RT=2.74min。

[1256] 步骤4:N-[(2-甲酰基-1H-吡啶-6-基)甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1257]



[1258] 向搅拌的4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸(455mg,2.39mmol)(中间体1)和DIPEA(1.0mL,5.98mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入HATU(910mg,2.39mmol)。观察到颜色从无色变为绿色,并形成悬浮液。在环境温度下再搅拌30分钟后,将[2-(二乙氧基甲基)-1H-吡啶-6-基]甲胺(500mg,1.99mmol)在DMF(5mL)中的溶液滴加到反应物中。观察到颜色从绿色变为红色,反应物变得均匀,并在环境温度下搅拌过夜。

[1259] 混合物在EtOAc(100mL)和饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(50mL)之间分配。分离有机层,用水

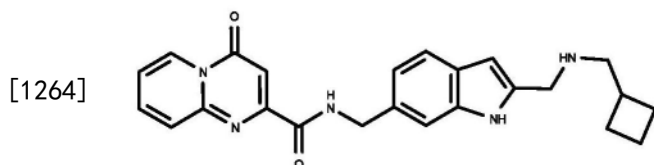
(80mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并减压浓缩, 得到粘性红色油状物。

[1260] 将粗产物溶解在 THF (10mL) 中, 加入水 (1mL) 和乙酸 (0.5mL), 混合物在环境温度下搅拌 2 小时。

[1261] 真空除去 THF, 向所得混合物中加入水 (10mL), 进一步沉淀出固体。通过用水 ( $2 \times 5\text{mL}$ ) 然后用乙醚 ( $3 \times 5\text{mL}$ ) 洗涤收集棕色固体, 并在真空下干燥, 得到标题化合物 (520mg, 75%), 为棕色固体。

[1262] 方法 C: LC-MS (电喷雾):  $m/z = 347.2 (\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{RT} = 2.37\text{min}$ 。

[1263] 步骤 5: N-[2-[(环丁基甲基氨基)甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

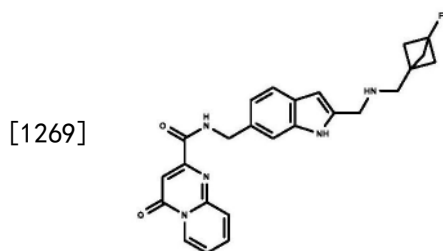


[1265] 在环境温度下, 向压力瓶中充入 N-[2-甲酰基-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺 (185mg, 0.53mmol)、DCE (5mL) 和 1-环丁基甲胺 (0.13mL, 1.0mmol)。将小瓶密封, 并将混合物在  $65^\circ\text{C}$  下搅拌 2 小时。冷却至 RT 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (340mg, 1.85mmol), 并将混合物加热至  $65^\circ\text{C}$  保持 2 小时。

[1266] 混合物在 EtOAc (40mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (30mL) 之间分配。分离有机层, 用盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并减压浓缩。残余物 (浅黄色油状物) 通过反相色谱纯化 (基础方法, SNAP ULTRA 30g 柱, 用 MeCN+0.1%  $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ +0.1%  $\text{NH}_3$  洗脱, 10 至 90%)。将含有所需产物的级分冷冻干燥过夜, 得到标题化合物 (85mg, 38%), 为灰白色固体。

[1267] 方法 C: LC-MS (电喷雾):  $m/z = 416.4 (\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{RT} = 3.14\text{min}$ 。

[1268] STM 3675-N-[2-[(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基]氨基]甲基]-1H-吡啶-6-基]甲基]-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

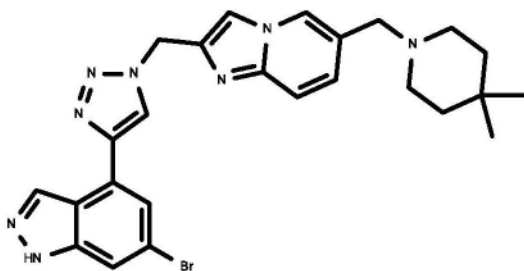


[1270] 该化合物以与上述 STM3480 相同的方式使用市售胺或所述中间体制备。

[1271] 方法 C: LC-MS (电喷雾):  $m/z = 446.4 (\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{RT} = 3.01\text{min}$ 。

[1272] STM 3006-(6-溴-4-[1-((6-[(4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-1H-吡啶)的制备

[1273]



[1274] 国际专利公开号W02020/050898第285页的实施例227中描述了STM3006的制备。

[1275] 实施例1-METTL3抑制剂 (STM3480) 与免疫检查点抑制剂的组合

[1276] 肿瘤杀伤测定 (TKA)

[1277] 该实验评估了人类供体外周血单核细胞 (PBMC) 在共培养测定中攻击和杀死荧光标记的肿瘤细胞的效果。简而言之,在存在或不存在人类供体PBMC的情况下,将检测药剂以不同浓度与SKOV3人类卵巢癌细胞一起孵育,并通过持续几天对NucLight Red标记的SKOV3细胞进行实时成像来监测肿瘤生长。

[1278] 肿瘤杀伤测定方法

[1279] 将经NucLight Red (Incucyte, Essen Biosciences) 转导的SK-OV-3 (SK-OV-3-NLR) 细胞转移到超低附着96孔板中,在48小时内自发形成球状体。通过密度分离从健康的单个供体血沉棕黄层 (buffy coat) 中分离外周血单核细胞 (PBMC)。在SK-OV-3-NLR球状体与PBMC共培养之前,用10ng/ml干扰素  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) 处理SK-OV-3-NLR球状体。在共培养时加入包括STM3480和帕博利珠单抗在内的所有处理物,最终总体积为200 $\mu$ l/孔。将测定板转移到Incucyte S3中,连续7天每2小时采集图像一次。实验完成后,应用分析定义来量化每孔的总NLR综合强度。球状体尺寸的变化通过绘制总NLR综合强度对时间的曲线来量化。

[1280] 表1

[1281]

| 条件               | 测定中的最终浓度                                                  | 细胞                      | 读数             |
|------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|
| 未处理              | N/A                                                       | SK-OV-3 球状体 +/-<br>PBMC | 总 NLR 综合<br>强度 |
| DMSO (溶媒)        | 0.06%                                                     |                         |                |
| 帕博利珠单抗           | 20 $\mu$ g/mL                                             |                         |                |
| IgG4 亚型对照        | 20 $\mu$ g/mL                                             |                         |                |
| STM3480          | 0.5、0.1 & 0.05 $\mu$ M                                    |                         |                |
| STM3480 + 帕博利珠单抗 | 0.5、0.1 & 0.05 $\mu$ M (STM3480) + 20 $\mu$ g/ml (帕博利珠单抗) |                         |                |

[1282] 结果

[1283] 图1显示了肿瘤活力 (y轴上的标准化的NucLight Red [NLR] 荧光) 相对于时间 (x轴上的小时) 的变化。溶媒处理的细胞 (实心黑色方块) 显示了荧光强度随时间稳定适度的下降。在研究结束时,帕博利珠单抗 (抗PD1抗体) 处理的细胞 (实心灰色圆圈) 显示了存活肿瘤细胞的更大下降。与溶媒相比,0.05微摩尔的STM3480处理 (空心三角形) 产生了更大的抗肿瘤效果,而STM3480和帕博利珠单抗的组合 (空心圆圈) 表现了肿瘤细胞活力的最大降低,超

过了用单个药剂所观察到的效果。

[1284] 类似地,用STM3480和/或阿维鲁单抗(抗PD-L1抗体;空心圆圈)处理SKOV3/PBMC共培养物导致最大的抗肿瘤活性,大于单独使用任一种单一药剂所观察到的抗肿瘤活性(灰色圆圈,空心三角形),证明了这种联合治疗的令人惊讶的有益效果(见图2)。

[1285] 实施例2-METTL3抑制剂(STM3480)与免疫检查点抑制剂的组合-体内研究

[1286] 使用免疫活性宿主中的同基因小鼠肿瘤模型研究了METTL3抑制与抗PD1免疫检查点抑制剂组合的体内效果。小鼠肿瘤模型可以在合适的宿主品系中生长,并广泛用于研究治疗剂对免疫系统和癌症生长的影响。可用的小鼠同基因肿瘤模型范围有限,远少于人类细胞系,并且它们在本领域中被广泛用于支持跨越多种适应症的免疫刺激方法的潜在临床效用。我们举例说明了STM3480以及与免疫检查点抑制剂(如抗PD-1抗体)的组合在多种肿瘤模型中的潜在作用,包括A20(鼠B细胞淋巴瘤)、EMT-6(鼠乳腺癌)和CT-26(鼠结肠直肠癌)。

[1287] 1.A20淋巴瘤模型

[1288] 方案

[1289] 本研究的目的是评估STM3480与抗PD1组合在雌性BALB/c小鼠的皮下A20小鼠B细胞淋巴瘤癌症模型中的抗肿瘤功效。

[1290] 在(RPMI-1640+10%non H.I.FBS+0.05mM 2-巯基乙醇)培养基中培养A20(#ATCC TIB-208)小鼠B细胞淋巴瘤细胞。在用70%乙醇进行皮肤消毒后,使用27口径针将0.1ml PBS中的 $5 \times 10^5$ 个活细胞皮下注射到7-9周龄雌性BALB/cN(BALB/cAnNCr1)Cr1小鼠的左侧。

[1291] 在研究期间,每周测量肿瘤三次,通过使用电子卡尺在二维上测量肿瘤,使用公式 $0.5(L \times W^2)$ 估计肿瘤体积。

[1292] 将小鼠随机分配到四个处理组,当肿瘤达到约 $50-100\text{mm}^3$ 的平均体积时开始处理。将小鼠分配到其处理组,各组之间的平均肿瘤体积一致。处理持续长达3周,或者直到根据内政部许可证管理规定(Home Office licence regulations)出于人道原因将单个小鼠处死(例如体重减轻 $>20\%$ ;肿瘤体积 $>1500\text{mm}^3$ ;肿瘤溃疡;丧失临床条件)。最后一次剂量在植入后第32天给予。

[1293] 制剂

[1294] STM3480的溶媒-羟丙基- $\beta$ -环糊精(HPBCD)/乙酸钠缓冲液pH:4.6 50mM(10%/90%;w/v):称取1.025g的无水乙酸钠。添加700 $\mu$ l的冰醋酸,然后用超纯水补足至500.0ml。pH:4.6 50mM。

[1295] 对于1ml体积5mg/ml的STM3480给药溶液:称取5.0mg的STM00003480化合物(批次:EV-WZM001-421-002)。加入1.0mL的HPBCD/乙酸盐缓冲液,pH:4.6 50mM(10%/90%;w/v)。在环境温度下高速磁力搅拌;如果有任何沉淀迹象,可能需要整夜搅拌。该制剂是一种微黄色溶液,悬浮着非常少的颗粒。施用前用涡旋匀化。

[1296] 对于PD-1处理,使用小鼠特异性抗PD1抗体(克隆ID RMP1-14),如下表所述溶解在PBS中。

[1297] 表2

| [1298] | 组(每组数量) | 化合物 ID            | 剂 量<br>(mg/kg) | 剂量体积<br>(ml/kg) | 剂量浓度<br>(mg/ml) | 途 径 /<br>N/A | 给药频率         |
|--------|---------|-------------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------|--------------|
|        |         |                   |                |                 |                 |              |              |
| [1299] | 1 (10)  | 溶媒<br>(HPBCD+乙酸盐) | 0              | 10              | 0               | p.o          | BID x 直到 3 周 |
|        | 2 (10)  | STM3480           | 50             | ^10             | 5               | p.o          | QD x 直到 3 周  |
|        | 3 (10)  | 抗 PD1             | 10             | 10              | 1               | i.p.         | BIW x 直到 3 周 |
|        | 4 (10)  | STM3480           | 50             | ^10             | 5               | p.o          | QD x 直到 3 周  |
|        |         | 抗 PD1             | 10             | 10              | 1               | i.p.         | BIW x 直到 3 周 |

[1300] p.o=口服途径(通过管饲法)-最大体积20mL/kg

[1301] i.p.=腹膜内-最大体积20mL/kg

[1302] BID= ~ 8h间隔

[1303] ^对于STM3480,总给药体积为每天20ml/kg,因此对于BID给药为每剂10ml/kg

[1304] 本研究的动物福利符合1986年英国动物科学程序法案(ASPA, Animals Scientific Procedures Act),与欧洲议会和理事会2010年9月22日关于用于科学目的的动物保护的指令2010/63/EU一致。

[1305] 数据

[1306] 溶媒处理(黑色实线,左上图)显示了9/10的动物出现进行性的肿瘤生长。STM3480处理(灰色虚线,右上图)显示了8/10的动物出现进行性的肿瘤生长。抗PD1处理(黑色虚线,左下图)显示了8/10的动物出现进行性的肿瘤生长。STM3480和抗PD1的组合(黑色点划线,右下图)显示了2/10的动物出现进行性的肿瘤生长,8/10的动物出现肿瘤消退,6/10的动物出现完全的肿瘤消退。

[1307] 用STM3480和抗PD1抗体的组合处理的动物在大多数处理的动物中显示出完全的肿瘤消退(即没有可测量的肿瘤残留)。6/10的动物在处理停止后的29天内保持无肿瘤状态,表明这些动物已经全部治愈。

[1308] 结果

[1309] 参见下表5和图3[A20 B细胞淋巴瘤体内模型(平均肿瘤体积)];图4[A20 B细胞淋巴瘤体内模型(个体肿瘤曲线)]和图5[A20 B细胞淋巴瘤体内模型(存活率)]。

[1310] 2. EMT6乳腺癌模型

[1311] 方案

[1312] 本研究的目的是评估STM3480与抗PD1组合在雌性BALB/c小鼠的皮下EMT6小鼠乳腺癌模型中的抗肿瘤功效。

[1313] EMT6(#ATCC CRL-2755)小鼠乳腺癌细胞在(Waymouth's MB 752/1培养基,含有

2mM L-谷氨酰胺,85%;胎牛血清(非热灭活),15%)培养基中培养。在用70%乙醇进行皮肤消毒后,使用27口径针将0.1ml PBS中的 $5 \times 10^4$ 个活细胞皮下注射到8-9周龄雌性BALB/cN (BALB/cAnNCr1)Cr1小鼠的左侧。

[1314] 在研究期间,每周测量肿瘤三次,通过使用电子卡尺在二维上测量肿瘤,使用公式 $0.5(L \times W^2)$ 估计肿瘤体积。

[1315] 将小鼠随机分配到四个处理组,当肿瘤达到约50-100mm<sup>3</sup>的平均体积时开始处理。将小鼠分配到其处理组,各组之间的平均肿瘤体积一致。处理持续长达3周,或者直到根据内政部许可证管理规定(Home Office licence regulations)出于人道原因将单个小鼠处死(例如体重减轻>20%;肿瘤体积>1500mm<sup>3</sup>;肿瘤溃疡;丧失临床条件)。最后一次剂量在植入后第32天给予。

[1316] 表3

|        | 组 ( 每 组<br>数量) | 化合物 ID                | 剂 量<br>(mg/kg) | 剂 量 体<br>积<br>(ml/kg) | 剂量浓度<br>(mg/ml) | 途 径 /<br>N/A | 给药频率            |
|--------|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|-----------------|--------------|-----------------|
| [1317] | 1 (10)         | 溶媒<br><br>(HPBCD+乙酸盐) | 0              | 10                    | 0               | p.o          | BID x 直到 3<br>周 |
|        | 2 (10)         | STM3480               | 50             | ^10                   | 5               | p.o          | QD x 直到 3<br>周  |
| [1318] | 3 (10)         | 抗 PD1                 | 10             | 10                    | 1               | i.p.         | BIW x 直到<br>3 周 |
|        | 4 (10)         | STM3480               | 50             | ^10                   | 5               | p.o          | QD x 直到 3<br>周  |
|        |                | 抗 PD1                 | 10             | 10                    | 1               | i.p.         | BIW x 直到<br>3 周 |

[1319] p.o=口服途径(通过管饲法)-最大体积20mL/kg

[1320] i.p.=腹膜内-最大体积20mL/kg

[1321] BID= ~8h间隔

[1322] ^对于STM3480,总给药体积为每天20ml/kg,因此对于BID给药为每剂10ml/kg

[1323] 本研究的动物福利符合1986年英国动物科学程序法案(ASPA, Animals Scientific Procedures Act),与欧洲议会和理事会2010年9月22日关于用于科学目的的动物保护的指令2010/63/EU一致。

[1324] 结果

[1325] 参见下表5。

[1326] 3.CT26结肠直肠癌模型

[1327] 方案

[1328] 本研究的目的是评估STM3480与抗PD1组合在雌性BALB/c小鼠的皮下CT26小鼠结

肠直肠癌模型中的抗肿瘤功效。

[1329] CT26.WT (CRL-2638) 小鼠乳腺癌细胞在 (RPMI-1640+10% FBS+2mM L-谷氨酰胺) 培养基中培养。在用70%乙醇进行皮肤消毒后,使用27口径针将0.1ml PBS中的 $1 \times 10^5$ 个活细胞皮下注射到8-9周龄雌性BALB/cN (BALB/cAnNCr1)Cr1小鼠的左侧。

[1330] 在研究期间,每周测量肿瘤三次,通过使用电子卡尺在二维上测量肿瘤,使用公式  $0.5(L \times W^2)$  估计肿瘤体积。

[1331] 将小鼠随机分配到四个处理组,当肿瘤达到约50-100mm<sup>3</sup>的平均体积时开始处理。将小鼠分配到处理组,各组之间的平均肿瘤体积一致。处理持续长达3周,或者直到根据内政部许可证管理规定 (Home Office licence regulations) 出于人道原因将单个小鼠处死 (例如体重减轻>20%;肿瘤体积>1500mm<sup>3</sup>;肿瘤溃疡;丧失临床条件)。最后一次剂量在植入后第32天给予。

[1332] 表4

| 组(每组数量) | 化合物 ID            | 剂 量<br>(mg/kg) | 剂量体积<br>(ml/kg) | 剂量浓度<br>(mg/ml) | 途 径 /<br>N/A | 给药频率         |
|---------|-------------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------|--------------|
| 1 (10)  | 溶媒<br>(HPBCD+乙酸盐) | 0              | 10              | 0               | p.o          | BID x 直到 3 周 |
| 2 (10)  | STM3480           | 50             | ^10             | 5               | p.o          | QD x 直到 3 周  |
| 3 (10)  | 抗 PD1             | 10             | 10              | 1               | i.p.         | BIW x 直到 3 周 |
| 4 (10)  | STM3480           | 50             | ^10             | 5               | p.o          | QD x 直到 3 周  |
|         | 抗 PD1             | 10             | 10              | 1               | i.p.         | BIW x 直到 3 周 |

[1334] p.o=口服途径(通过管饲法)-最大体积20mL/kg

[1335] i.p.=腹膜内-最大体积20mL/kg

[1336] BID= ~ 8h间隔

[1337] ^对于STM3480,总给药体积为每天20ml/kg,因此对于BID给药为每剂10ml/kg

[1338] 本研究的动物福利符合1986年英国动物科学程序法案 (ASPA, Animals Scientific Procedures Act),与欧洲议会和理事会2010年9月22日关于用于科学目的的动物保护的指令2010/63/EU一致。

[1339] 结果

[1340] 参见下表5。

[1341] 表5-A20、EMT6、CT26功效总结

[1342]

| 肿瘤模型 | 适应症   |                                  | 溶媒   | STM3480 | aPD1 | STM3480<br>+ aPD1 |
|------|-------|----------------------------------|------|---------|------|-------------------|
| A20  | 淋巴瘤   | 平均肿瘤体积<br>d24 (mm <sup>3</sup> ) | 1309 | 425     | 694  | 229               |
|      |       | 肿瘤完全消退的<br>小鼠数量                  | 1    | 1       | 1    | 6                 |
| EMT6 | 乳腺癌   | 平均肿瘤体积<br>d21 (mm <sup>3</sup> ) | 234  | 141     | 104  | 105               |
|      |       | 肿瘤完全消退的<br>小鼠数量                  | 0    | 1       | 2    | 4                 |
| CT26 | 结肠直肠癌 | 平均肿瘤体积<br>d28 (mm <sup>3</sup> ) | 1086 | 768     | 1095 | 641               |
|      |       | 肿瘤消退的小鼠<br>数量                    | 0    | 0       | 0    | 2                 |

[1343] STM3480和抗PD-1抗体的组合在源自一系列癌症适应症的多个体内同基因癌症模型中高度有效(表)。在每种情况下,与单一药剂相比,联合治疗引起最大数量的肿瘤消退,并且在两种模型(A20和EMT6)中,这些消退是完全的,并且在处理后没有检测到肿瘤,表明了极大的抗肿瘤反应。

[1344] 实施例3-METTL3抑制剂(STM3480/STM3006/STM3675)与维奈托克的组合

[1345] AML细胞系对METTL3抑制剂和标准治疗的组合的敏感性如所述进行测定。单独或不同浓度的已知在细胞中有活性的METTL3抑制剂存在下测定维奈托克的剂量反应曲线。

[1346] 当在METTL3抑制剂存在下IC<sub>50</sub>值降低时,发生协同相互作用。当在METTL3抑制剂存在下IC<sub>50</sub>值不变时,发生相加性相互作用。当在METTL3抑制剂存在下IC<sub>50</sub>值升高时,发生拮抗相互作用。

[1347] 结果

[1348] 参见图6-11。

[1349] 图6-STM3480显示了在Kasumi1 AML细胞系中与维奈托克的协同相互作用,如下表所示,随着STM3480浓度的增加,维奈托克的IC<sub>50</sub>降低。

[1350] 在图6中,维奈托克在Kasumi1细胞中的IC<sub>50</sub>为238.5nM。在316.2nM STM3480存在下,维奈托克IC<sub>50</sub>降至50.93nM,在1000nM STM3480存在下,维奈托克IC<sub>50</sub>进一步降至22.23nM。这种效力增加表明了协同相互作用。

[1351] 在具有其他METTL3抑制剂的Kasumi1细胞系和其他AML细胞系中观察到相同的协同相互作用和IC<sub>50</sub>值的降低(参见图7-11)。

[1352] 图7-STM3480显示了在MOLM13 AML细胞系中与维奈托克的协同相互作用,如下表

所示,随着STM3480浓度的增加,维奈托克的IC50降低。

[1353] 图8-STM3006显示了在Kasumi1 AML细胞系中与维奈托克的协同相互作用,如下表所示,随着STM3006浓度的增加,维奈托克的IC50降低。

[1354] 图9-STM3006显示了在MOLM13 AML细胞系中与维奈托克的协同相互作用,如下表所示,随着STM3006浓度的增加,维奈托克的IC50降低。

[1355] 图10-STM3675显示了在Kasumi1 AML细胞系中与维奈托克的协同相互作用,如下表所示,随着STM3675浓度的增加,维奈托克的IC50降低。

[1356] 图11-STM3675显示了在MOLM13 AML细胞系中与维奈托克的协同相互作用,如下表所示,随着STM3675浓度的增加,维奈托克的IC50降低。

[1357] 实施例4与其他AML标准治疗药物的组合

[1358] 材料

[1359] -RPMI 1640培养基,不含谷氨酰胺(Gibco#31870-025)

[1360] -胎牛血清(Sigma F7524-500ML)

[1361] -GlutaMAX™补充剂(Gibco#35050038)

[1362] -丙酮酸钠(100mM)(Gibco#11360039)

[1363] -DMSO(Sigma#D2650)

[1364] -DPBS1X(Gibco#14190-094)

[1365] -IFN  $\gamma$  (R/D Systems,ref 285-IF) (200 $\mu$ g/ml)

[1366] -细胞培养384孔板SBI0超低附着(SBio,MS-9384WZ)

[1367] -Grip Tips Viaflo 384,无菌(Integra 6464)

[1368] -CellTiter-Glo发光细胞活力测定(Promega#G7571)

[1369] -T8+分配头盒HP(Fisher#15429293)

[1370] -D4+分配头盒HP(Fisher#15577409)

[1371] 表6:细胞系:

| 细胞系            | 培养基                    | 细胞接种           | 处理时间 |
|----------------|------------------------|----------------|------|
| Kasumi-1       | RPMI 1640 培养基 20% FBS, | 333 000 个细胞/ml | 3 天  |
|                | Glutamax 和丙酮酸钠         | 250 000 个细胞/ml | 5 天  |
| [1372] MOLM-13 | RPMI 1640 培养基 10% FBS, | 266 000 个细胞/ml | 3 天  |
|                | Glutamax 和丙酮酸钠         |                |      |
| MOLM-14        | RPMI 1640 培养基 10% FBS, | 250 000 个细胞/ml | 3 天  |
|                | Glutamax 和丙酮酸钠         |                |      |

[1373] 表7:化合物

|        | 化合物           | 供应商            | 货号          | 最高剂量        |
|--------|---------------|----------------|-------------|-------------|
| [1374] | 维奈托克(ABT-199) | Interchim      | 1L2752-10MG | 10 $\mu$ M  |
|        | 奎扎替尼          | MedChemExpress | HY13001     | 0.1 $\mu$ M |
|        | 柔红霉素          | Sigma-Aldrich  | 30450-5MG   | 10 $\mu$ M  |
| [1375] | 阿糖胞苷          | Bio-Techne     | 4520/50mg   | 10 $\mu$ M  |
|        | 5-氮杂胞苷        | Sigma-Aldrich  | A2385-100MG | 10 $\mu$ M  |

## [1376] A. 细胞制备

[1377] 细胞处理前24小时,匀浆,用台盼蓝染色,用Cellometer Auto T4计数活细胞。以400 000个细胞/ml的浓度在培养基中稀释细胞,以确保第二天的指数生长。

[1378] 在处理当天,匀浆,用台盼蓝染色,用Cellometer Auto T4计数活细胞。根据表6,在细胞培养基中稀释至适当的细胞接种密度。

## [1379] B. 细胞处理

[1380] -使用D300e纳米分配器(Tecan),在384孔板中在半对数剂量反应基质和DMSO中分配药物(参见表7)和METTL3抑制剂。

[1381] -6X化合物溶液制备:在含有化合物的板中加入40 $\mu$ L细胞培养基,并使用ViaFlo装置(Integra)均化。

[1382] -使用ViaFlow装置(Integra)在三个重复的384孔白色超低附着板

[1383] (Sbio)中每孔分配30 $\mu$ L细胞悬浮液。

[1384] -将6 $\mu$ L的6X化合物溶液转移到每个含30 $\mu$ L细胞悬液的板中。

[1385] -在37 $^{\circ}$ C 5% CO<sub>2</sub>下孵育3至5天。

## [1386] C. Cell Titer Glo测定

[1387] -使用ViaFlo装置(Integra)在孔(vol/vol)中加入35 $\mu$ L CellTiter-Glo

[1388] (Promega)。

[1389] -在黑暗中RT下孵育10min,第一分钟搅拌,并在EnSight装置

[1390] (Perkin Elmer)上读取发光值。

## [1391] D. 数据分析

[1392] 通过对DMSO对照进行标准化,将原始数据转化为%活力。使用GraphPad Prism并将曲线拟合到标准非线性回归四参数方程( $Y = \text{底} + (\text{顶} - \text{底}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{斜率}})$ )最小二乘法来进行IC<sub>50</sub>测定,并且通过比较在存在或不存在不同浓度的METTL3抑制剂的情况下标准治疗的IC<sub>50</sub>值来评估协同作用(参见图12至19)。

## [1393] 1. 柔红霉素(蒽环类拓扑异构酶2抑制剂)

[1394] 柔红霉素是AML治疗的标准治疗的主要组成部分。

[1395] 当加入METTL3抑制剂,该组合导致肿瘤细胞活力下降增强,而IC<sub>50</sub>值不变时,发生相加性相互作用。

## [1396] 结果

[1397] 图12-STM3480显示了在Kasumi1 AML细胞系中与柔红霉素的相加性相互作用,随

着STM3480浓度的增加,活力降低。没有观察到柔红霉素的IC50的变化,这表明了相加性相互作用。

[1398] 在图12中,加入STM3480导致Kasumi1细胞活力的剂量依赖性降低。在400nM或1265nM STM3480的存在下,柔红霉素IC50没有显著变化,这表明了相加性相互作用。

[1399] 在具有额外METTL3抑制剂STM3006的Kasumi1细胞系中观察到相同的相加性相互作用(见图13)。

[1400] 图13-STM3006显示了在Kasumi1 AML细胞系中与柔红霉素的相加性相互作用,随着STM3006浓度的增加,活力降低。没有观察到柔红霉素的IC50的变化,这表明了相加性相互作用。

[1401] 2.阿糖胞苷(核苷类似物)

[1402] 阿糖胞苷是AML治疗的标准治疗的主要组成部分。

[1403] 结果

[1404] 图14-STM3480显示了在Kasumi1 AML细胞系中与阿糖胞苷的相加性相互作用,随着STM3480浓度的增加,活力降低。没有观察到阿糖胞苷的IC50的变化,这表明了相加性相互作用。

[1405] 图15-STM3006显示了在Kasumi1 AML细胞系中与阿糖胞苷的相加性相互作用,随着STM3006浓度的增加,活力降低。没有观察到阿糖胞苷的IC50的变化,这表明了相加性相互作用。

[1406] 3. 5'-氮杂胞苷(去甲基化剂)

[1407] 结果

[1408] 图16-STM3480显示了在Kasumi1 AML细胞系中与5'-氮杂胞苷的相加性相互作用,随着STM3480浓度的增加,活力降低。没有观察到5'-氮杂胞苷的IC50的变化,这表明了相加性相互作用。

[1409] 图17-STM3006显示了在Kasumi1 AML细胞系中与5'-氮杂胞苷的相加性相互作用,随着STM3006浓度的增加,活力降低。没有观察到5'-氮杂胞苷的IC50的变化,这表明了相加性相互作用。

[1410] 4.奎扎替尼(FLT3抑制剂)

[1411] MOLM-14细胞具有FLT3突变,已知其存活高度依赖于FLT3活性,并且MOLM-14细胞对FLT3抑制剂(如奎扎替尼)高度敏感。

[1412] 结果

[1413] 图18-STM3480显示了在FLT3突变体MOLM-14AML细胞系中与奎扎替尼的相加性相互作用,随着STM3480浓度的增加,活力降低。没有观察到奎扎替尼的IC50的变化,这表明了相加性相互作用。

[1414] 图19-STM3006显示了在FLT3突变体MOLM-14AML细胞系中与奎扎替尼的相加性相互作用,随着STM3006浓度的增加,活力降低。没有观察到奎扎替尼的IC50的变化,这表明了相加性相互作用。

[1415] 本文引用的所有参考文献,包括出版物、专利申请和专利,都在此整体通过引用并入本文,其程度如同每个参考文献被单独和具体地指明通过引用并入本文,并在本文中被整体阐述(在法律允许的最大程度上)。

[1416] 本文使用的所有标题和副标题仅仅是为了方便,不应该解释为以任何方式限制本发明。

[1417] 本文提供的任何和所有实施例或示例性语言(如,“例如”)的使用仅仅是为了更好地说明本发明,而不是对本发明的范围进行限制,除非另有说明。说明书中的任何语言都不应被解释为表示任何未指明的要素对于本发明的实践是必不可少的。

[1418] 在本文中引用和并入专利文件仅仅是为了方便,并不反映这些专利文件的有效性、可专利性和/或可执行性的任何观点。

[1419] 本发明包括适用法律允许的在此所附段落中列举的主题的所有修改和等效物。

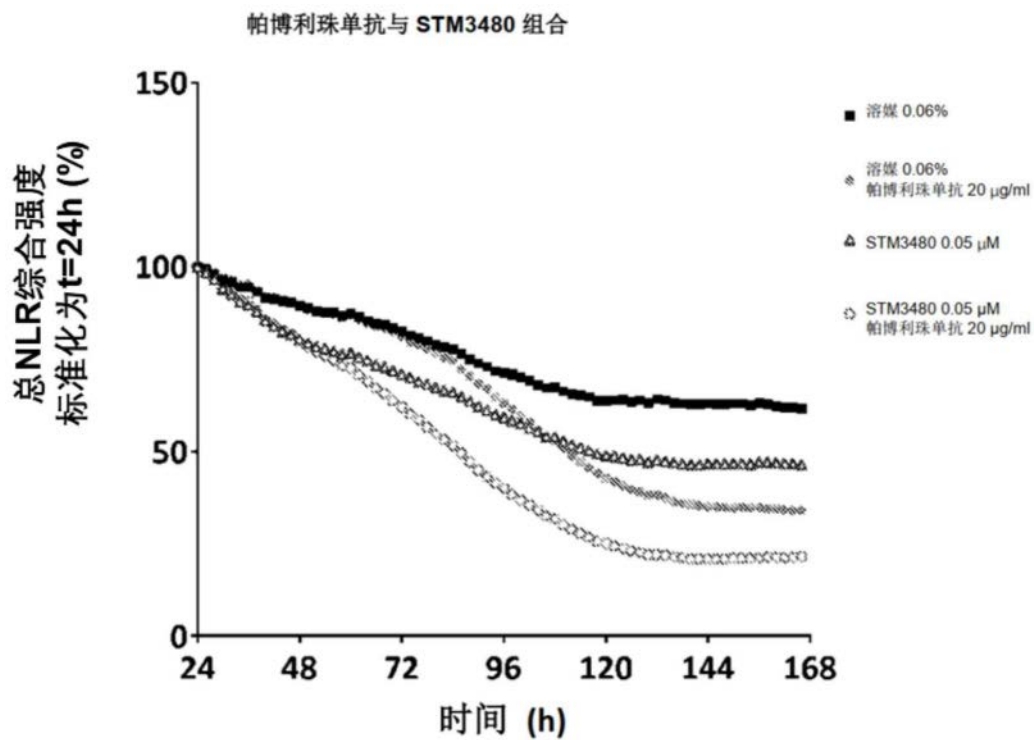


图1

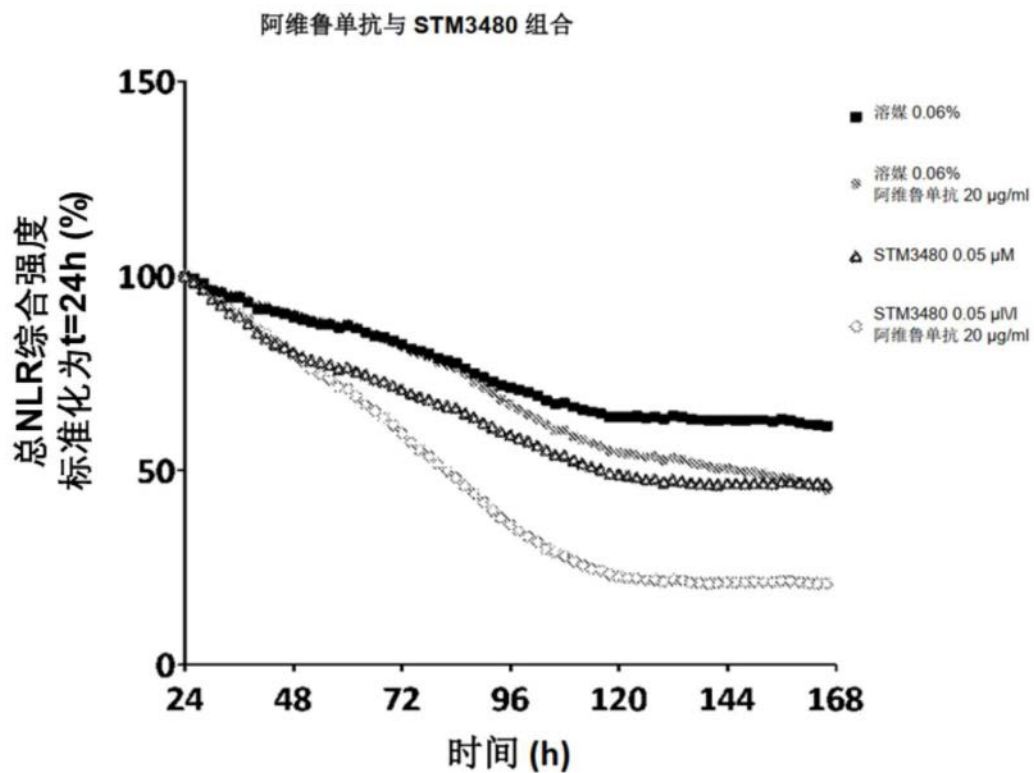


图2

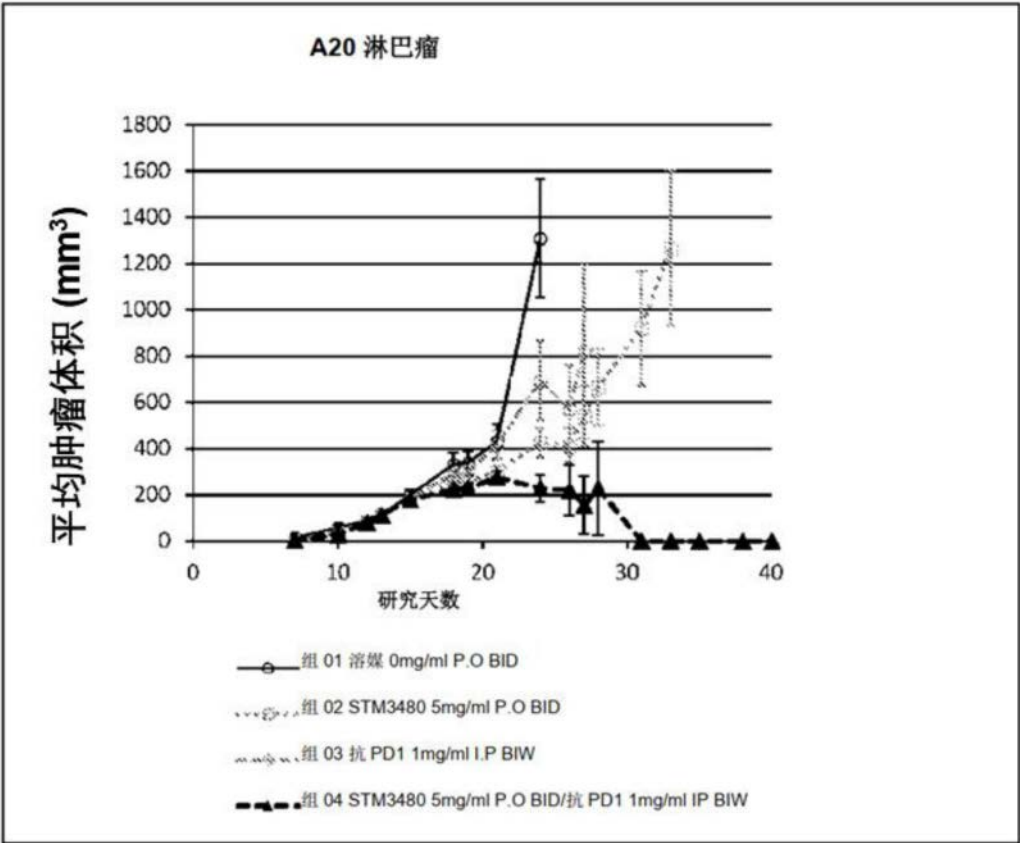


图3

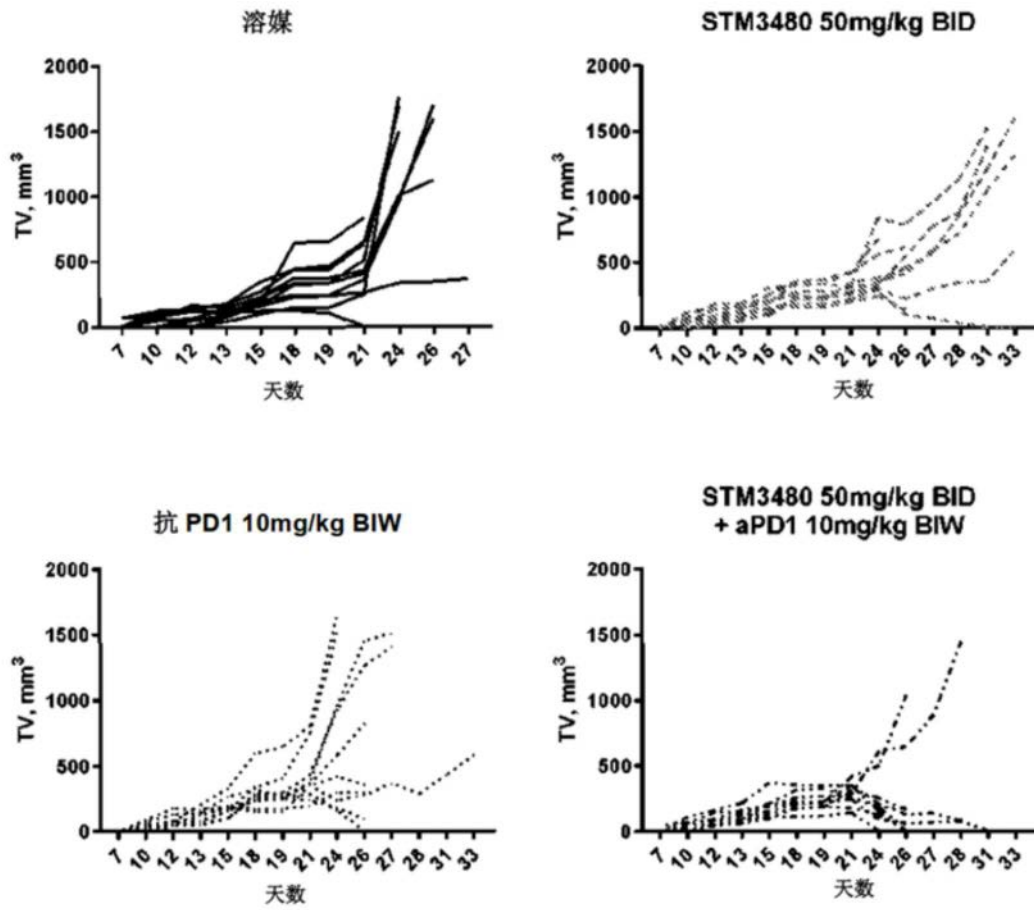


图4

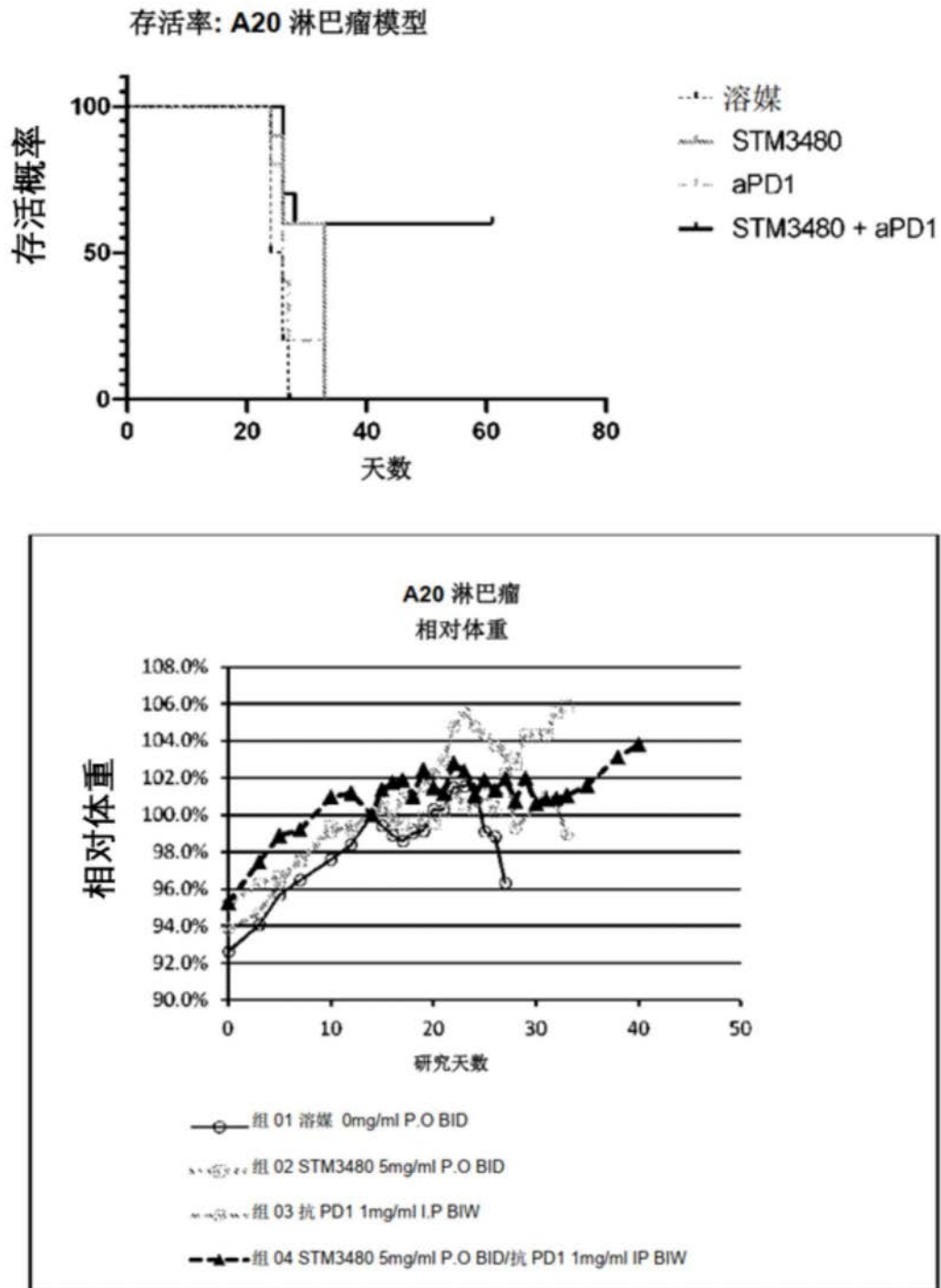
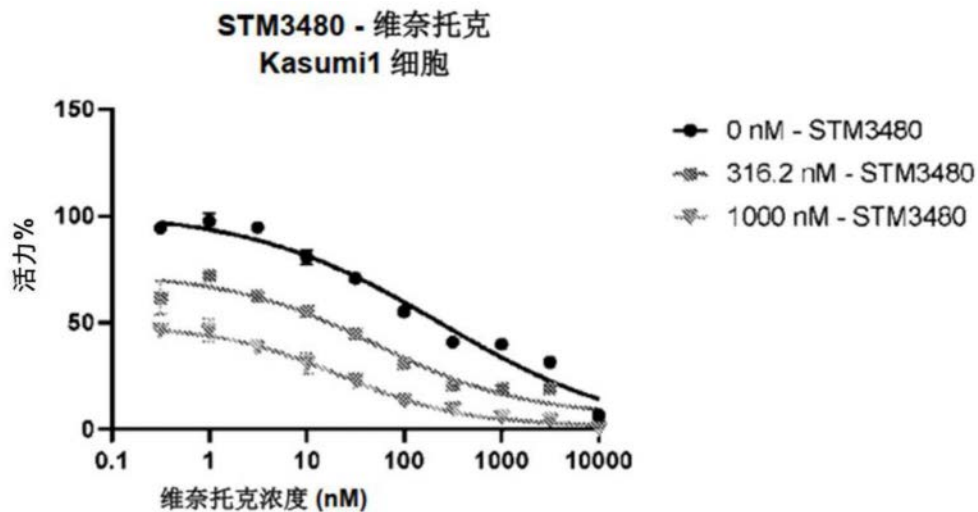
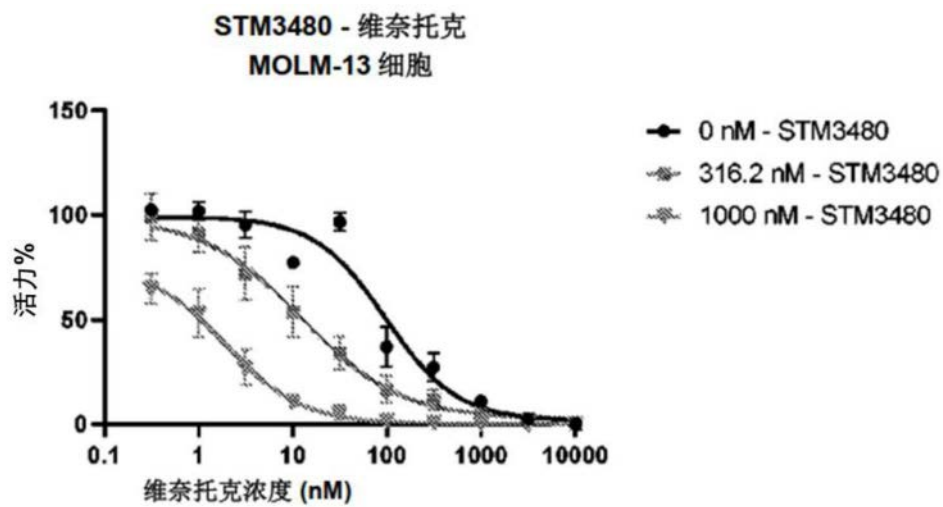


图5



|      | 0 nM - STM3480 | 316.2 nM - STM3480 | 1000 nM - STM3480 |
|------|----------------|--------------------|-------------------|
| IC50 | 238.3          | 50.93              | 22.23             |

图6



|      | 0 nM - STM3480 | 316.2 nM - STM3480 | 1000 nM - STM3480 |
|------|----------------|--------------------|-------------------|
| IC50 | 97.25          | 12.41              | 1.938             |

图7

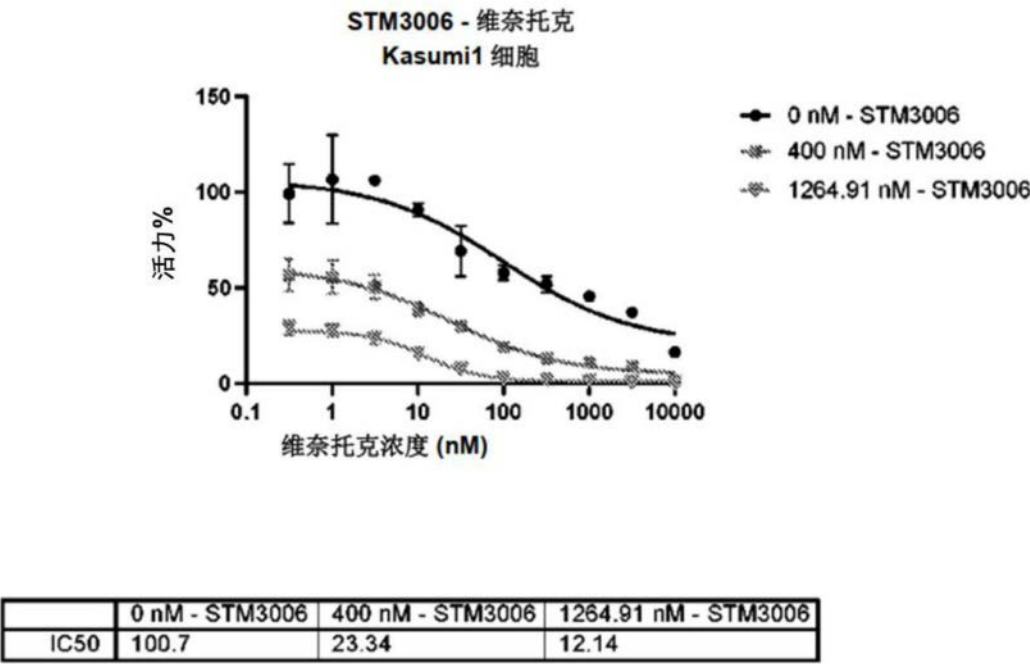


图8

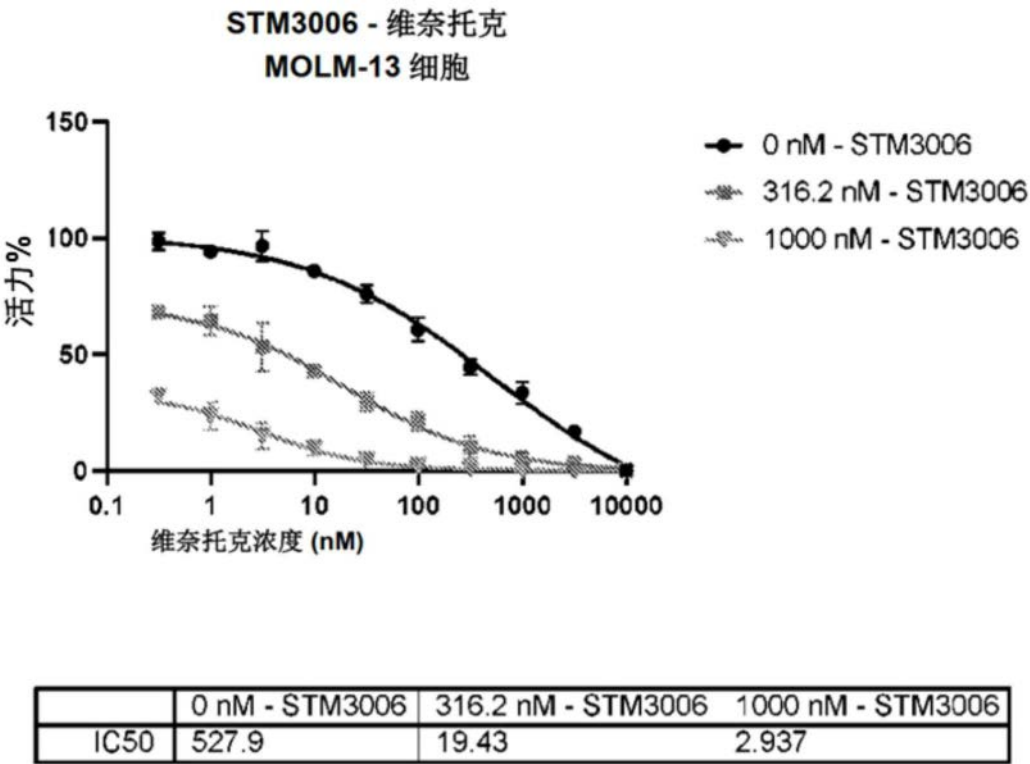
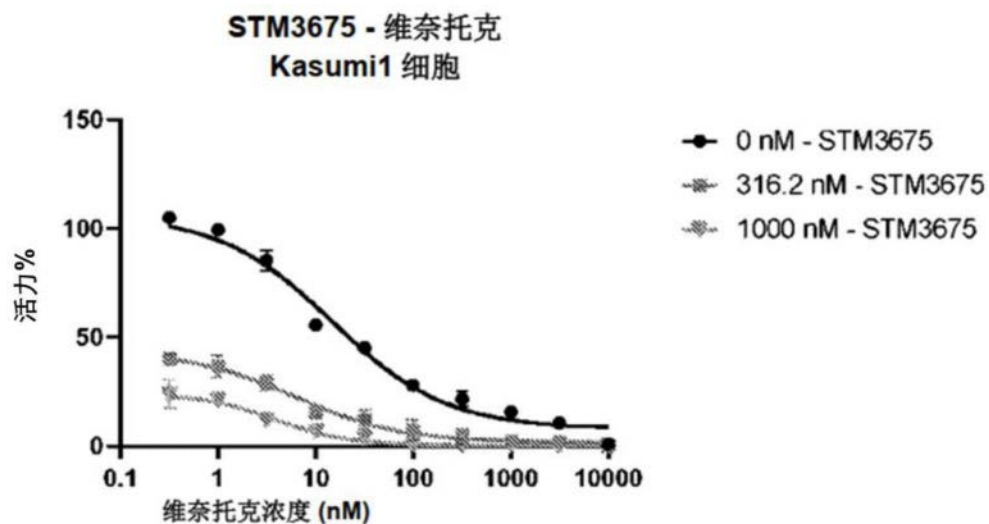
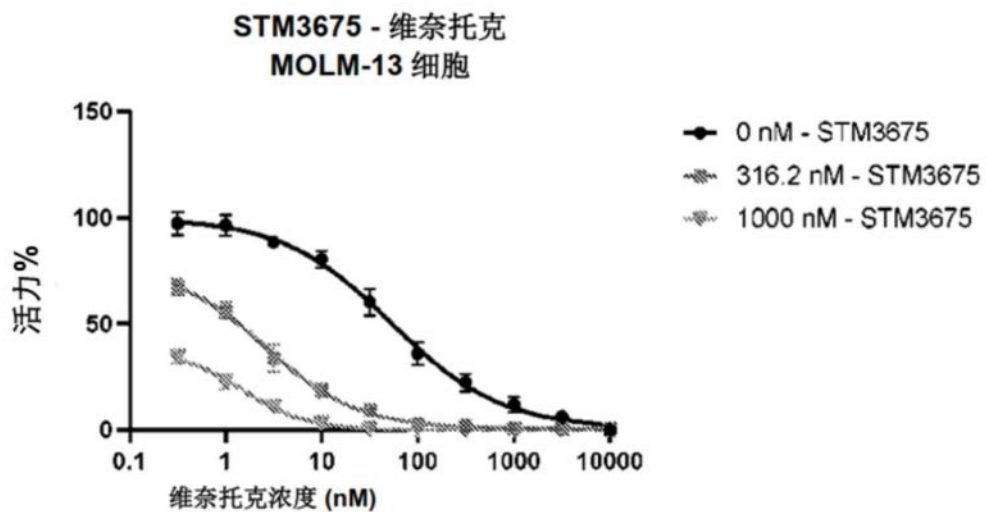


图9



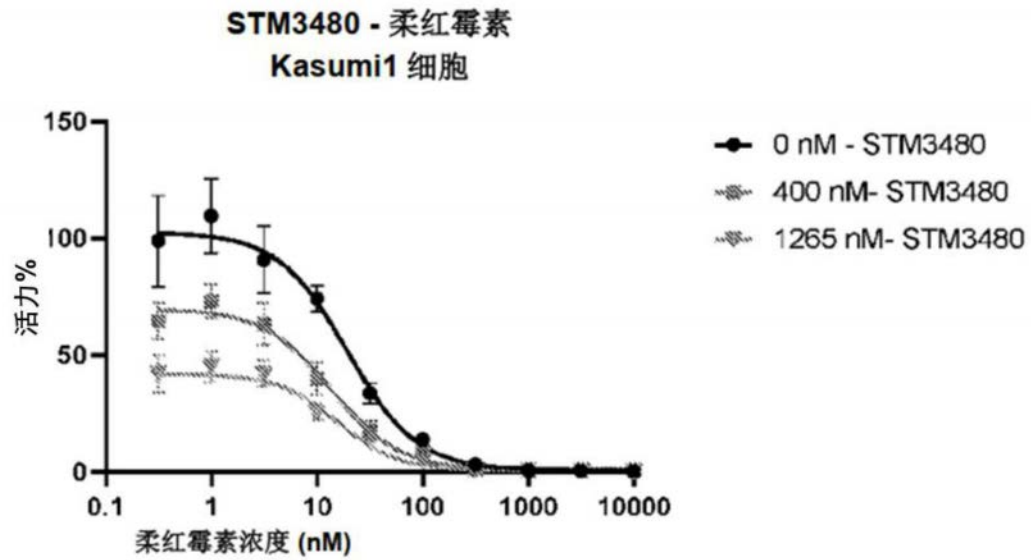
|                  | 0 nM - STM3675 | 316.2 nM - STM3675 | 1000 nM - STM3675 |
|------------------|----------------|--------------------|-------------------|
| IC <sub>50</sub> | 14.87          | 6.135              | 3.824             |

图10



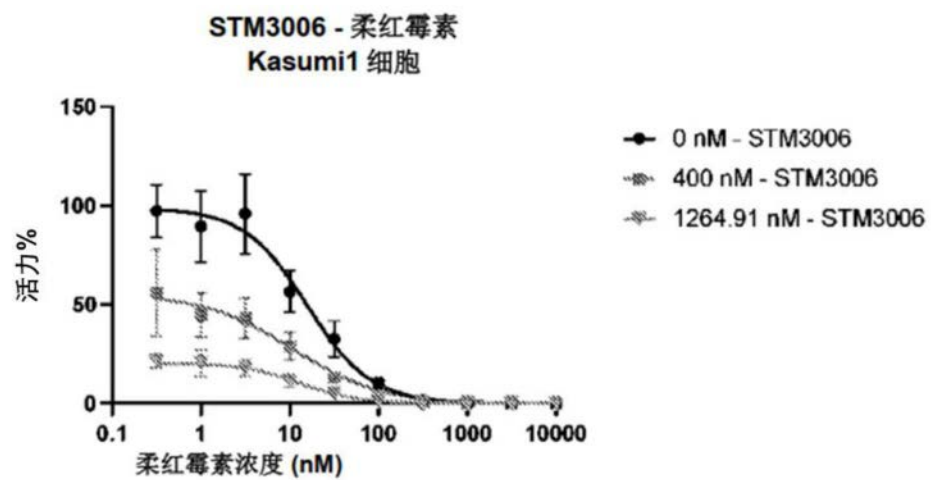
|                  | 0 nM - STM3675 | 316.2 nM - STM3675 | 1000 nM - STM3675 |
|------------------|----------------|--------------------|-------------------|
| IC <sub>50</sub> | 53.33          | 2.645              | 1.478             |

图11



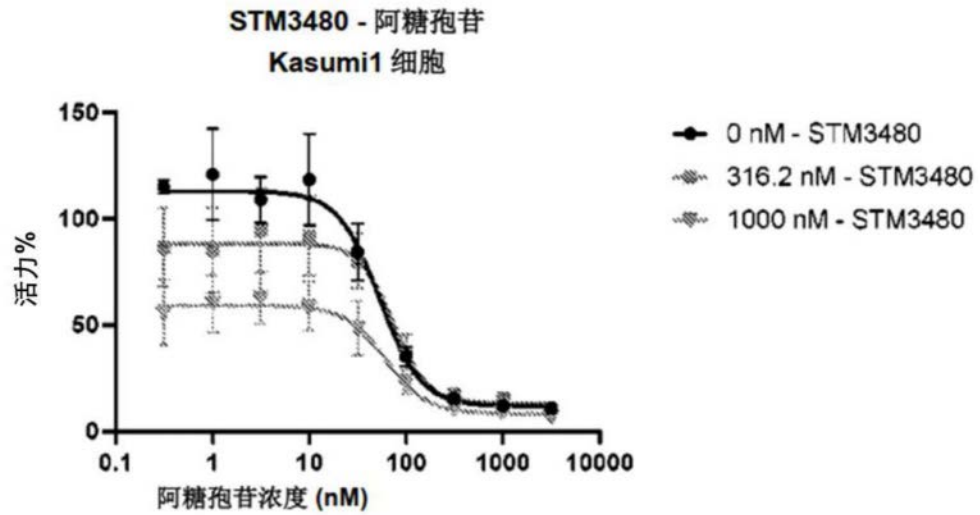
|      |                |                 |                  |
|------|----------------|-----------------|------------------|
|      | 0 nM - STM3480 | 400 nM- STM3480 | 1265 nM- STM3480 |
| IC50 | 19.30          | 13.42           | 15.58            |

图12



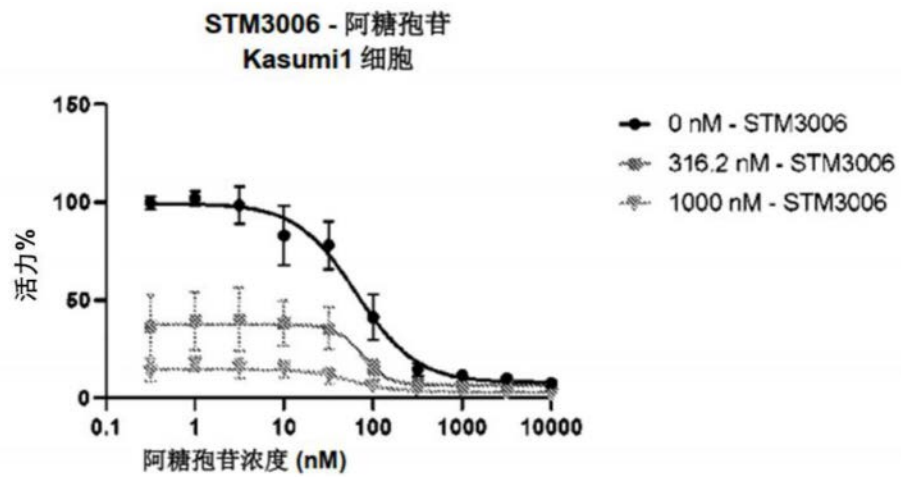
|      |                |                  |                      |
|------|----------------|------------------|----------------------|
|      | 0 nM - STM3006 | 400 nM - STM3006 | 1264.91 nM - STM3006 |
| IC50 | 15.75          | 10.91            | 12.71                |

图13



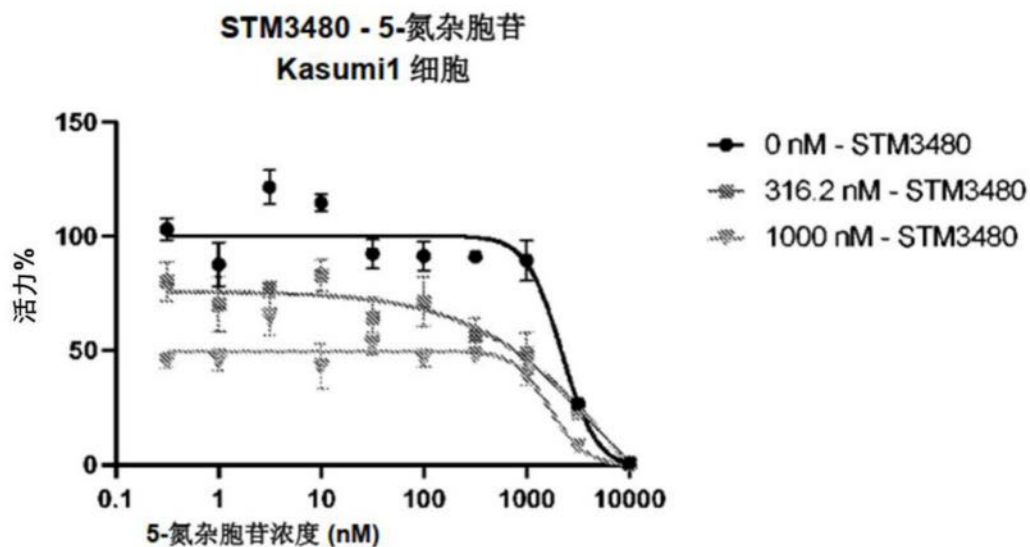
|      | 0 nM - STM3480 | 316.2 nM - STM3480 | 1000 nM - STM3480 |
|------|----------------|--------------------|-------------------|
| IC50 | 53.24          | 74.04              | 61.45             |

图14



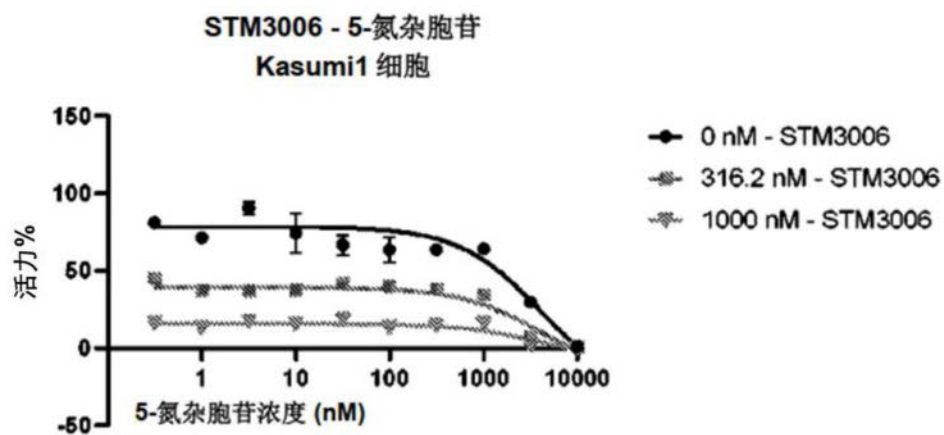
|      | 0 nM - STM3006 | 316.2 nM - STM3006 | 1000 nM - STM3006 |
|------|----------------|--------------------|-------------------|
| IC50 | 65.03          | 74.60              | 56.53             |

图15



|      |                |                    |                   |
|------|----------------|--------------------|-------------------|
|      | 0 nM - STM3480 | 316.2 nM - STM3480 | 1000 nM - STM3480 |
| IC50 | 2194           | 7114               | 1669              |

图16



|      |                |                    |                   |
|------|----------------|--------------------|-------------------|
|      | 0 nM - STM3006 | 316.2 nM - STM3006 | 1000 nM - STM3006 |
| IC50 | 4077           | 4105               | 3894              |

图17

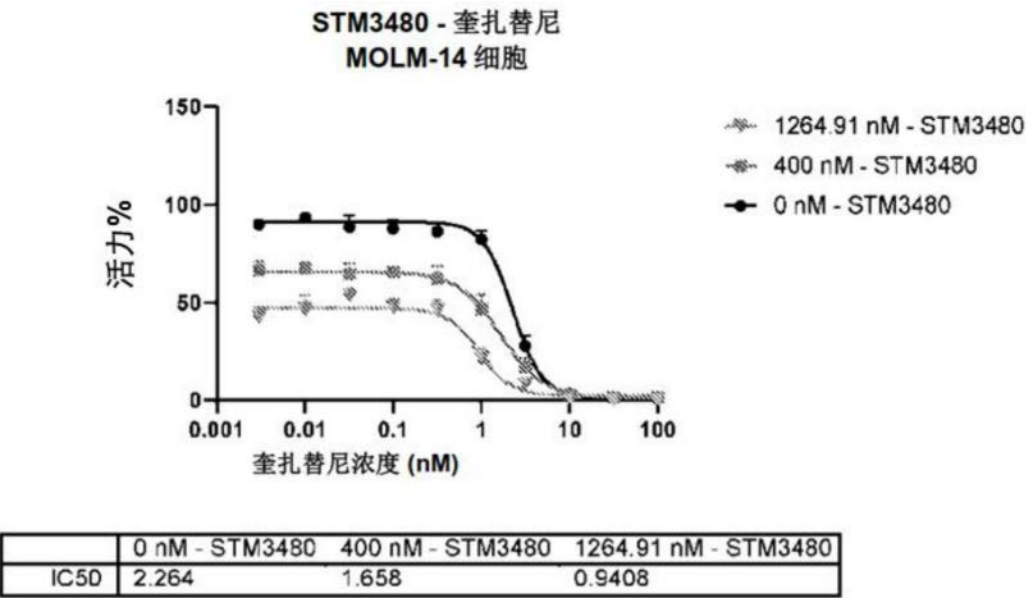


图18

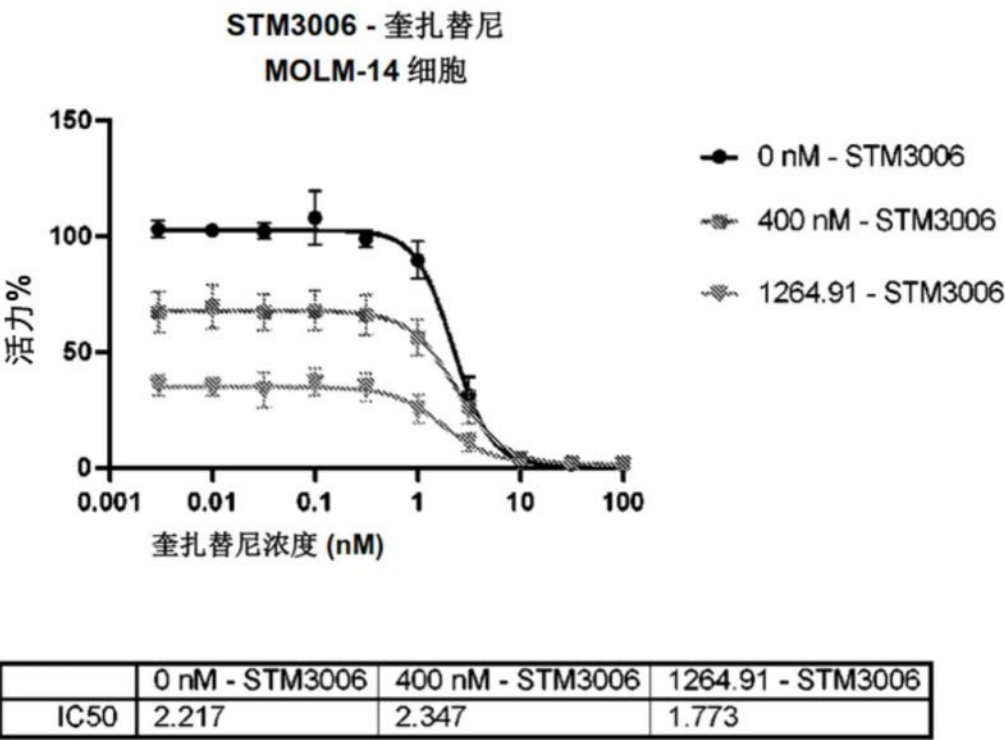


图19