

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成29年1月19日 (2017.1.19)

【公表番号】特表2016-502544(P2016-502544A)

【公表日】平成28年1月28日 (2016.1.28)

【年通号数】公開・登録公報2016-006

【出願番号】特願2015-545510(P2015-545510)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/433 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/433

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/501

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 43/00 1 2 1

G 0 1 N 33/50 P

G 0 1 N 33/68

【手続補正書】

【提出日】平成28年12月2日 (2016.12.2)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

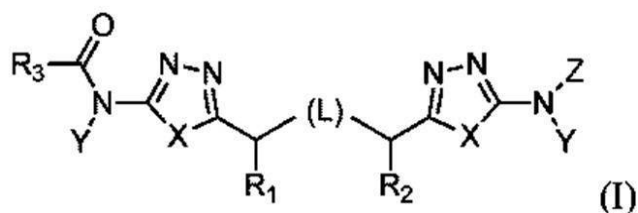
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

低クローディン型乳がんを処置または予防するための組成物であって、前記組成物は、式 I の化合物

【化 2 3 9】



または薬学的に許容されるその塩を含み、式中、

L は、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、または

【化 2 4 0】



を表し、 CH または CH_2 単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、 NH 単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ または CH_2 の CH_2 単位の任意の水素原子はヒドロキシで置き換えられていてもよく、

X は、存在する各々に対して独立して、S、Oまたは $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、 CH 単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Y は、存在する各々に対して独立して、Hまたは $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ を表し、

R_7 は、存在する各々に対して独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Z は、Hまたは $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、

R_3 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルまたは $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ または OR_6 を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_6 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキル

ルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

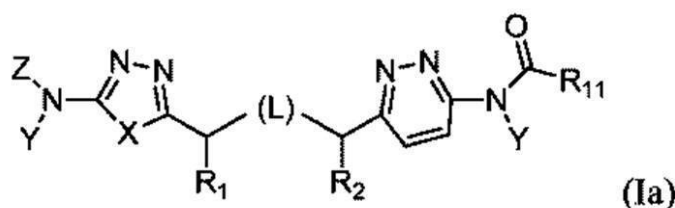
R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒にあって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも二つは、Hではない、

組成物。

【請求項2】

低クローディン型乳がんを処置または予防するための組成物であって、前記組成物は、式Iaの化合物

【化241】



または薬学的に許容されるその塩を含み、式中、

Lは、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $CH=CH$ 、または

【化242】



を表し、好ましくは CH_2CH_2 を表し、CHまたは CH_2 単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、NH単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ または CH_2 の CH_2 単位の任意の水素原子は、ヒドロキシで置き換えられていてもよく、

Xは、S、Oまたは $CH=CH$ を表し、好ましくはSまたは $CH=CH$ を表し、CH単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Yは、存在する各々に対して独立して、Hまたは $CH_2O(CO)R_7$ を表し、

R_7 は、存在する各々に対して独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、またはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Zは、Hまたは $R_3(CO)$ を表し、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、好ましくはHを表し、

R_3 は、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルまたは $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 、 $N(R_4)(R_5)$ または OR_6 を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、

アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアシル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_6 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアシル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアシル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアシル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒に、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも二つは、Hではなく、

R_{11} は、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキル、または $C(R_{12})(R_{13})(R_{14})$ 、 $N(R_4)(R_{14})$ または OR_{14} を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアシル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアシル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_{12} および R_{13} の両方ともがHではなく、

R_{14} は、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表す、

組成物。

【請求項 3】

R_{11} が置換または非置換のアリールアルキルを表す、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

R_{11} が置換または非置換のベンジルを表す、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

L が CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2S または SCH_2 を表す、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6】

L が CH_2CH_2 を表す、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

各 Y が H を表す、請求項 2 から 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

X が S または $\text{CH}=\text{CH}$ を表す、請求項 2 から 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

X が S を表す、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

Z が $\text{R}_3(\text{CO})$ を表す、請求項 2 から 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

R_3 および R_{11} が同一ではない、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

R_1 および R_2 がそれぞれ H を表す、請求項 2 から 11 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 13】

R_3 が、置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表す、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 14】

R_3 が置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

L が CH_2CH_2 を表し、Y が H を表し、X が S または $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、Z が $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、 R_1 および R_2 がそれぞれ H を表し、 R_3 が置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表し、 R_{11} が置換または非置換のアリールアルキルを表す、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 16】

R_3 が置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記組成物は、1 種または複数種の追加の化学療法剤と共同して前記がんを処置するためのものである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

1 種または複数種の追加の化学療法剤との共同した処置が、前記式 I または I a の化合物または前記 1 種もしくは複数種の追加の化学療法剤のそれぞれ個々の投与と比べて改善された効力を提供する、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

1 種または複数種の追加の化学療法剤との共同した処置が相乗効果を提供する、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

1 種または複数種の追加の化学療法剤との共同した処置が、相加効果を提供する、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記式 I または I a の化合物および前記 1 種または複数種の追加の化学療法剤は同時投与のためのものである、請求項 17 から 20 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 22】

前記 1 種または複数種の追加の化学療法剤は、前記式 I または I a の化合物の投与前もしくは後の約 5 分間以内から約 168 時間以内の投与のためのものである、請求項 17 から 20 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 23】

前記 1 種または複数種の追加の化学療法剤が、ABT-263、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、bcg、ピカルタミド、ブレオマ

イシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カーフィルゾミブ、カルムスチン、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシルおよび 5 - フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、イロノテカン、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、ロニダミン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトホルミン、メトトレキセート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペントスタチン、ペリホシン、PF - 04691502、プリカマイシン、ボマリドミド、ボルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ロミデプシン、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、二塩化チタノセン、トボテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、およびボリノスタット (S A H A) から選択される、請求項 17 から 22 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 24】

前記 1 種または複数種の追加の化学療法剤が、ボルテゾミブ、カペシタビン、カルボプラチン、カーフィルゾミブ、シクロホスファミド、ダウノルビシン、デキサメタゾン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エリブリン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、イクサベピロン、レナリドミド、メトトレキセート、ミトキサントロン、ムタマイシン (mutamycin)、パクリタキセル、ボマリドミド、リツキシマブ、サリドマイド、チオテパ、ビンクリスチン、およびビノレルビンから選択される、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記 1 種または複数種の追加の化学療法剤が、ボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、デキサメタゾン、ドキソルビシン、レナリドミド、パクリタキセル、ボマリドミド、サリドマイド、およびリツキシマブから選択される、請求項 24 に記載の組成物。

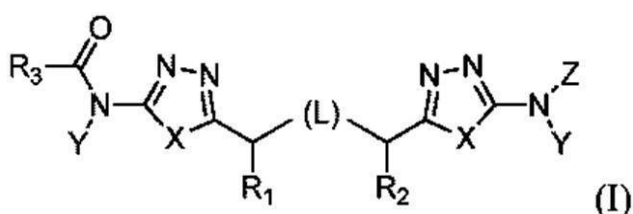
【請求項 26】

グルタミナーゼ阻害剤での処置の恩恵を受けることができるがん患者を特定するインビトロの方法であって、前記方法は、前記がん患者のがん細胞内のグルタメート対グルタミンの比率を決定することを含み、1.5 に等しいかもしくはそれを超える比率は、前記患者がグルタミナーゼ阻害剤での処置の恩恵を受けることができることを示している、方法。

【請求項 27】

がんを処置するための組成物であって、前記組成物は、式 I の化合物

【化 243】



または薬学的に許容されるその塩を含み、式中、

L は、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、または
【化 2 4 4】



を表し、 CH または CH_2 単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、 NH 単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ または CH_2 の CH_2 単位の任意の水素原子はヒドロキシで置き換えられていてもよく、

X は、存在する各々に対して独立して、S、Oまたは $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、 CH 単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Y は、存在する各々に対して独立して、Hまたは $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ を表し、

R_7 は、存在する各々に対して独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Z は、Hまたは $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、

R_3 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルまたは $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ または OR_6 を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_6 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒にあって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10}

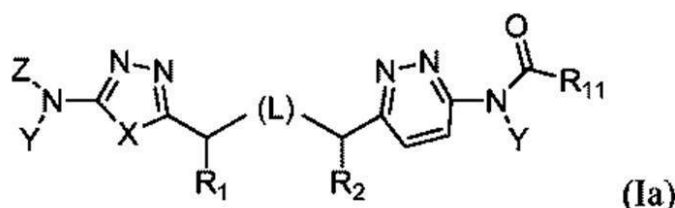
。のうちの少なくとも二つは、Hではなく、

前記処置は、1) 前記がんの細胞内のグルタメート対グルタミンの比率が決定され、そして、2) グルタメート対グルタミンの前記比率が1.5を超えるかまたはそれに等しい場合、前記組成物が投与される方法による処置である、組成物。

【請求項28】

がんを処置するための組成物であって、前記組成物は式I aの化合物、

【化245】



または薬学的に許容されるその塩を含み、式中、

Lは、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、または

【化246】



を表し、好ましくは CH_2CH_2 を表し、CHまたは CH_2 単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、NH単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ または CH_2 の CH_2 単位の任意の水素原子は、ヒドロキシで置き換えられていてもよく、

Xは、S、Oまたは $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、好ましくはSまたは $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、CH単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Yは、存在する各々に対して独立して、Hまたは $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ を表し、

R_7 は、存在する各々に対して独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、またはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Zは、Hまたは $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、好ましくはHを表し、

R_3 は、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルまたは $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ または OR_6 を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_6 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシア

ルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒に、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも二つは、Hではなく、

R_{11} は、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキル、または $C(R_{12})(R_{13})(R_{14})$ 、 $N(R_4)(R_{14})$ または OR_{14} を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_{12} および R_{13} の両方ともがHではなく、

R_{14} は、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、

前記処置は、1)前記がんの細胞内のグルタメート対グルタミンの比率が決定され、そして、2)グルタメート対グルタミンの前記比率が1.5を超えるかまたはそれに等しい場合、前記組成物が投与される方法による処置である、組成物。

【請求項29】

前記比率が2.0を超えるかまたはそれに等しい、請求項27から28のいずれかに記載の組成物。

【請求項30】

前記比率を決定する方法が、前記がん患者の前記がん細胞内のグルタメートおよびグルタミンのレベルを測定することを含む、請求項27から29のいずれかに記載の組成物。

【請求項31】

前記がんがB細胞悪性腫瘍、乳がん、直腸結腸がん、内分泌性がん、肺がん、黒色腫、中皮腫および腎臓がんから選択される、請求項27から30のいずれかに記載の組成物。

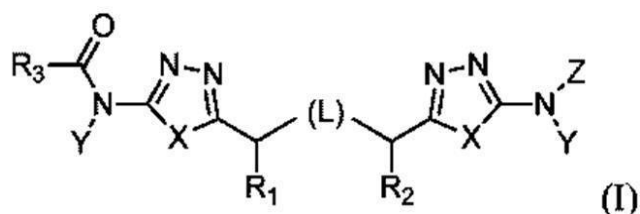
【請求項32】

グルタミナーゼ阻害剤での処置の恩恵を受けることができるがん患者を特定するインビトロの方法であって、前記方法は、前記がん患者のがん細胞内のGLS:GS比率の比率を決定することを含み、0.05に等しいかもしくはそれを超える比率は、前記患者がグルタミナーゼ阻害剤での処置の恩恵を受けることができることを示している、方法。

【請求項33】

がんを処置するための組成物であって、前記組成物は、式 I の化合物

【化 2 4 7】



または薬学的に許容されるその塩を含み、式中、

L は、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、または

【化 2 4 8】



を表し、 CH または CH_2 単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、 NH 単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ または CH_2 の CH_2 単位の任意の水素原子はヒドロキシで置き換えられていてもよく、

X は、存在する各々に対して独立して、S、Oまたは $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、 CH 単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Y は、存在する各々に対して独立して、Hまたは $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ を表し、

R_7 は、存在する各々に対して独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Z は、Hまたは $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、

R_3 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、ヘテロアリーロキシアルキルまたは $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ または OR_6 を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_6 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル

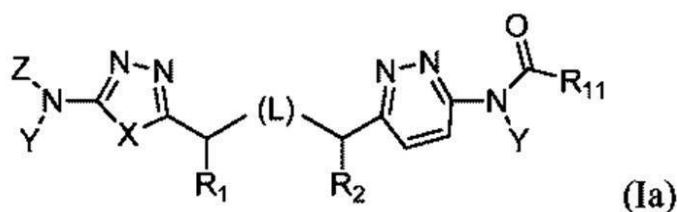
、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒に、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも二つは、Hではなく、

前記処置は、1) 前記がんの細胞内のGLS対GSの比率が決定され、そして、2) GLS対GSの前記比率が0.05を超えるかまたはそれに等しい場合、前記組成物が投与される方法による処置である、組成物。

【請求項34】

がんを処置するための組成物であって、前記組成物は式Iaの化合物

【化249】



または薬学的に許容されるその塩を含み、式中、

Lは、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $CH=CH$ 、または

【化250】



を表し、好ましくは CH_2CH_2 を表し、CHまたは CH_2 単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、NH単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ または CH_2 の CH_2 単位の任意の水素原子は、ヒドロキシで置き換えられていてもよく、

Xは、S、Oまたは $CH=CH$ を表し、好ましくはSまたは $CH=CH$ を表し、CH単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Yは、存在する各々に対して独立して、Hまたは $CH_2O(CO)R_7$ を表し、

R_7 は、存在する各々に対して独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、またはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Zは、Hまたは $R_3(CO)$ を表し、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、好ましくはHを表し、

R_3 は、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルまたは $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 、 $N(R_4)(R_5)$ または OR_6 を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロ

キシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_6 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒にあって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも二つは、Hではなく、

R_{11} は、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキル、または $C(R_{12})(R_{13})(R_{14})$ 、 $N(R_4)(R_{14})$ または OR_{14} を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_{12} および R_{13} の両方ともがHではなく、

R_{14} は、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、

前記処置は、1)前記がんの細胞内のGLS対GSの比率が決定され、そして、2)GLS対GSの前記比率が0.05を超えるかまたはそれに等しい場合、前記組成物が投与される方法による処置である、組成物。

【請求項35】

前記比率が1を超えるかまたはそれに等しい、請求項34に記載の組成物。

【請求項36】

前記比率を決定する方法が、前記がん患者の前記がん細胞内のGLSおよびGSのレベルを測定することを含む、請求項34から35のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項37】

GLSおよびGSのレベルを測定することが、mRNA量を測定することを含む、請求項36に記載の組成物。

【請求項 38】

G L S および G S のレベルを測定することが、タンパク質量を測定することを含む、請求項 36 に記載の組成物。

【請求項 39】

G L S が G A C である、請求項 34 から 38 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 40】

G L S が K G A である、請求項 34 から 38 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 41】

G L S が G A C と K G A の両方である、請求項 34 から 38 のいずれか一項に記載の組成物。

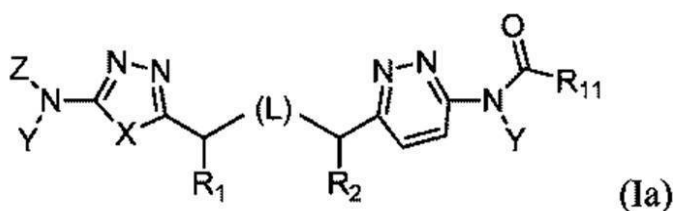
【請求項 42】

前記がんが B 細胞悪性腫瘍、乳がん、直腸結腸がん、内分泌性がん、肺がん、黒色腫、中皮腫および腎臓がんから選択される、請求項 34 から 41 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 43】

がんを処置するための組成物であって、前記組成物は、式 I a の化合物

【化 251】



または薬学的に許容されるその塩を含み、式中、

L は、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、または

【化 252】



を表し、好ましくは CH_2CH_2 を表し、CH または CH_2 単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、NH 単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ または CH_2 の CH_2 単位の任意の水素原子は、ヒドロキシで置き換えられていてもよく、

X は、S、O または $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、好ましくは S または $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、CH 単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Y は、存在する各々に対して独立して、H または $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ を表し、

R_7 は、存在する各々に対して独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、またはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Z は、H または $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、好ましくは H を表し、

R_3 は、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアアルキルまたは $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ または OR_6 を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、

アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアシル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアシルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_6 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアシル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアシルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアシル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアシル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアシルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒に、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも二つは、Hではなく、

R_{11} は、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアシル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアシル、または $C(R_{12})(R_{13})(R_{14})$ 、 $N(R_4)(R_{14})$ または OR_{14} を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアシル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアシル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアシルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_{12} および R_{13} の両方ともがHではなく、

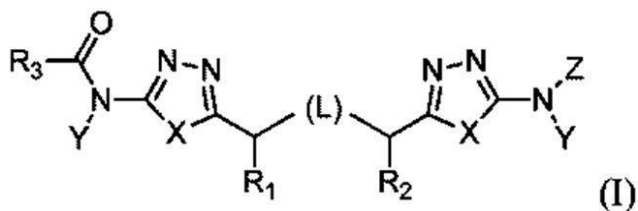
R_{14} は、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアシル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアシルを表し、

前記処置は、1) 前記がんの細胞内のグルタミナーゼ活性が決定され、そして2) 前記活性が $0.005 \mu\text{mol} / \text{分} / \text{mg}$ タンパク質を超えるかまたはそれに等しい場合、前記組成物が投与される方法による処置である、組成物。

【請求項 44】

がんを処置するための組成物であって、前記組成物は、式 I の化合物

【化 2 5 3】



または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、式中、

L は、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、または

【化 2 5 4】



を表し、 CH または CH_2 単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、 NH 単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ または CH_2 の CH_2 単位の任意の水素原子はヒドロキシで置き換えられていてもよく、

X は、存在する各々に対して独立して、S、Oまたは $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、 CH 単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Y は、存在する各々に対して独立して、Hまたは $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ を表し、

R_7 は、存在する各々に対して独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Z は、Hまたは $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、

R_3 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルまたは $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ または OR_6 を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_6 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル

、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒にあって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも二つは、Hではなく、

前記処置は、1) 前記がんの細胞内のグルタミナーゼ活性が決定され、そして2) 前記活性が $0.005 \mu\text{mol} / \text{分} / \text{mg}$ タンパク質を超えるかまたはそれに等しい場合、前記組成物が投与される方法による処置である、組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

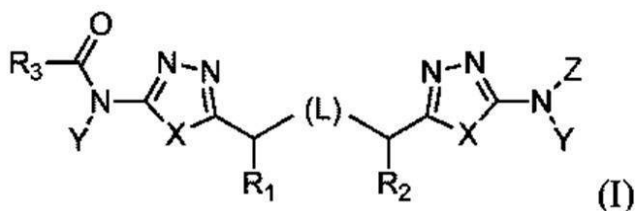
特定の実施形態では、本発明は、乳がん、直腸結腸がん、内分泌性がん、黒色腫、腎臓がんまたはB細胞悪性腫瘍などのがんの処置または予防において、ヒト患者における使用に対して適切な薬学的調製物を提供し、この薬学的調製物は、本明細書中に記載されている化合物のいずれか（例えば、本発明の化合物、例えば、式Iの化合物など）の有効量と、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む。特定の実施形態では、薬学的調製物は、本明細書中に記載されている状態または疾患の処置または予防における使用のためのものであってよい。特定の実施形態では、薬学的調製物は、ヒト患者における静脈内使用に対して適切であるほど十分に低いパイロジェン活性を有する。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

がんを処置または予防する方法であって、前記方法は、式Iの化合物

【化239】



または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、式中、

Lは、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、または

【化240】



を表し、 CH または CH_2 単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、 NH 単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、

CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ または CH_2 の CH_2 単位の任意の水素原子はヒドロキシで置き換えられていてもよく、

X は、存在する各々に対して独立して、S、O または $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、CH 単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Y は、存在する各々に対して独立して、H または $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ を表し、

R_7 は、存在する各々に対して独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Z は、H または $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、

R_3 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルまたは $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ または OR_6 を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_6 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒にあって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも二つは、H ではない、

方法。

(項目 2)

L が CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2S または SCH_2 を表す、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

L が CH_2CH_2 を表す、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

Y が H を表す、任意の先行する項目に記載の方法。

(項目5)

Xが、存在する各々に対して独立して、SまたはCH=CHを表し、CH単位の任意の水素原子がアルキルで置き換えられていてもよい、任意の先行する項目に記載の方法。

(項目6)

ZがR₃(CO)を表す、任意の先行する項目に記載の方法。

(項目7)

存在する各々のR₃が同一ではない、項目6に記載の方法。

(項目8)

R₁およびR₂がそれぞれHを表す、任意の先行する項目に記載の方法。

(項目9)

R₃が、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表す、任意の先行する項目に記載の方法。

(項目10)

R₃が、存在する各々に対して独立して、C(R₈)(R₉)(R₁₀)を表し、R₈が、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアルキルを表し、R₉がHを表し、R₁₀が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシまたはアルコキシアルキルを表す、任意の先行する項目に記載の方法。

(項目11)

R₈が、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールを表す、項目10に記載の方法。

(項目12)

R₁₀が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシを表す、項目10または11に記載の方法。

(項目13)

Lが、CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂SまたはSCH₂を表し、YがHを表し、XがSを表し、ZがR₃(CO)を表し、R₁およびR₂がそれぞれHを表し、R₃が、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表す、項目1に記載の方法。

(項目14)

存在する各々のR₃が同一である、項目13に記載の方法。

(項目15)

Lが、CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂SまたはSCH₂を表し、YがHを表し、XがSを表し、ZがR₃(CO)を表し、R₁およびR₂がそれぞれHを表し、R₃が、存在する各々に対して独立して、C(R₈)(R₉)(R₁₀)を表し、R₈が、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアルキルを表し、R₉がHを表し、R₁₀がヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシまたはアルコキシアルキルを表す、項目1に記載の方法。

(項目16)

LがCH₂CH₂を表す、項目15に記載の方法。

(項目17)

R₈が、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールを表す、項目15または16に記載の方法。

(項目18)

R₈が、置換または非置換のアリールを表す、項目17に記載の方法。

(項目19)

R₁₀が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシを表す、項目15から18のいずれかに記載の方法。

(項目20)

R_{10} がヒドロキシアルキルを表す、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

存在する各々の R_3 が同一である、項目 15 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 22)

L が CH_2CH_2 を表し、 Y が H を表し、 X が、存在する各々に対して独立して、 S または $CH=CH$ を表し、 Z が $R_3(CO)$ を表し、 R_1 および R_2 がそれぞれ H を表し、 R_3 が、存在する各々に対して独立して、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表す、項目 1 に記載の方法。

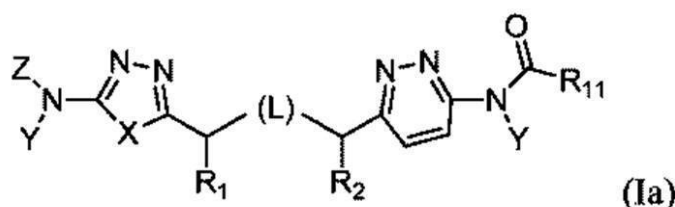
(項目 23)

存在する各々の R_3 が同一である、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

がんを処置または予防する方法であって、前記方法は、式 I a の化合物

【化 241】



または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、式中、

L は、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $CH=CH$ 、または

【化 242】



を表し、好ましくは CH_2CH_2 を表し、 CH または CH_2 単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、 NH 単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ または CH_2 の CH_2 単位の任意の水素原子は、ヒドロキシで置き換えられていてもよく、

X は、 S 、 O または $CH=CH$ を表し、好ましくは S または $CH=CH$ を表し、 CH 単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Y は、存在する各々に対して独立して、 H または $CH_2O(CO)R_7$ を表し、

R_7 は、存在する各々に対して独立して、 H または置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、またはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Z は、 H または $R_3(CO)$ を表し、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、 H 、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、好ましくは H を表し、

R_3 は、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルまたは $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 、 $N(R_4)(R_5)$ または OR_6 を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、 H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロ

キシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_6 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒にあって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも二つは、Hではなく、

R_{11} は、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキル、または $C(R_{12})(R_{13})(R_{14})$ 、 $N(R_4)(R_{14})$ または OR_{14} を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_{12} および R_{13} の両方ともがHではなく、

R_{14} は、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表す、

方法。

(項目25)

R_{11} が置換または非置換のアリールアルキルを表す、項目24に記載の方法。

(項目26)

R_{11} が置換または非置換のベンジルを表す、項目25に記載の方法。

(項目27)

Lが CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2S または SCH_2 を表す、項目24から26のいずれかに記載の方法。

(項目28)

Lが CH_2CH_2 を表す、項目27に記載の方法。

(項目29)

各 Y が H を表す、項目 2 4 から 2 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 0)

X が S または $\text{CH}=\text{CH}$ を表す、項目 2 4 から 2 9 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 1)

X が S を表す、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

Z が R_3 (CO) を表す、項目 2 4 から 3 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 3)

R_3 および R_{11} が同一ではない、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

R_1 および R_2 がそれぞれ H を表す、項目 2 4 から 3 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 5)

R_3 が、置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表す、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 6)

R_3 が置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

R_3 が、 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ を表し、 R_8 が置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアルキルを表し、 R_9 が H を表し、 R_{10} がヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシまたはアルコキシアルキルを表す、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 8)

R_8 が、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールを表す、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

R_{10} が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシを表す、項目 3 7 または 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

L が、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2S または SCH_2 を表し、Y が H を表し、X が S を表し、Z が R_3 (CO) を表し、 R_1 および R_2 がそれぞれ H を表し、 R_3 が、置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表し、 R_{11} が置換または非置換のアリールアルキルを表す、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 4 1)

R_3 が置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

L が CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2S または SCH_2 を表し、Y が H を表し、X が S を表し、Z が R_3 (CO) を表し、 R_1 および R_2 がそれぞれ H を表し、 R_3 が $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ を表し、 R_8 が置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアルキルを表し、 R_9 が H を表し、 R_{10} がヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシまたはアルコキシアルキルを表し、 R_{11} が置換または非置換のアリールアルキルを表す、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 4 3)

R_8 が、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールを表す、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4)

R_8 がヘテロアリールを表す、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

R_{10} がヒドロキシ、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシを表す、項目 4 2 から 4 4 のいずれかに記載の方法。

(項目46)

Lが CH_2CH_2 を表し、YがHを表し、XがSまたは $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、Zが R_3 (CO)を表し、 R_1 および R_2 がそれぞれHを表し、 R_3 が置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表し、 R_{11} が置換または非置換のアリールアルキルを表す、項目24に記載の方法。

(項目47)

R_3 が置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、項目46に記載の方法。

(項目48)

Lが CH_2CH_2 を表し、YがHを表し、XがSを表し、Zが R_3 (CO)を表し、 R_1 および R_2 がそれぞれHを表し、 R_3 が $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ を表し、 R_8 が、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールを表し、 R_9 がHを表し、 R_{10} がヒドロキシ、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシを表し、 R_{11} が置換または非置換のアリールアルキルを表す、項目24に記載の方法。

(項目49)

前記がんが、乳がん、直腸結腸がん、内分泌性がん、肺がん、黒色腫、中皮腫、腎臓がんおよびB細胞悪性腫瘍から選択される、任意の先行する項目に記載の方法。

(項目50)

前記がんが乳がんである、項目49に記載の方法。

(項目51)

前記乳がんが、基底細胞型乳がん細胞、トリプルネガティブ乳がん細胞または低クロードイン型乳がん細胞を含む、項目50に記載の方法。

(項目52)

前記乳がんが基底細胞型乳がん細胞を含む、項目51に記載の方法。

(項目53)

前記乳がんがトリプルネガティブ乳がん細胞を含む、項目51に記載の方法。

(項目54)

前記乳がんが低クロードイン型乳がん細胞を含む、項目51に記載の方法。

(項目55)

前記がんが直腸結腸がんである、項目49に記載の方法。

(項目56)

前記がんが内分泌性がんである、項目49に記載の方法。

(項目57)

前記内分泌性がんが、副腎皮質腺種、副腎皮質癌、副腎褐色細胞腫および上皮小体腺腫から選択される、項目56に記載の方法。

(項目58)

前記がんが黒色腫である、項目49に記載の方法。

(項目59)

前記がんが腎臓がんである、項目49に記載の方法。

(項目60)

前記がんがB細胞悪性腫瘍である、項目49に記載の方法。

(項目61)

前記B細胞悪性腫瘍が、多発性骨髄腫、白血病およびリンパ腫から選択される、項目60に記載の方法。

(項目62)

前記B細胞悪性腫瘍が多発性骨髄腫である、項目61に記載の方法。

(項目63)

前記B細胞悪性腫瘍が白血病である、項目61に記載の方法。

(項目64)

前記白血病が、急性リンパ芽球性白血病および慢性リンパ芽球性白血病から選択される、項目63に記載の方法。

(項目 6 5)

前記 B 細胞悪性腫瘍がリンパ腫である、項目 6 1 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記リンパ腫がバーキットリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫およびホジキンリンパ腫から選択される、項目 6 5 に記載の方法。

(項目 6 7)

1 種または複数種の追加の化学療法剤を共同して投与することをさらに含む、任意の先行する項目に記載の方法。

(項目 6 8)

1 種または複数種の追加の化学療法剤を共同して投与することが、前記式 I の化合物または前記 1 種もしくは複数種の追加の化学療法剤のそれぞれ個々の投与と比べて改善された効力を提供する、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

1 種または複数種の追加の化学療法剤を共同して投与することが相乗効果を提供する、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 0)

1 種または複数種の追加の化学療法剤を共同して投与することが、相加効果を提供する、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 1)

前記式 I の化合物および前記 1 種または複数種の追加の化学療法剤が同時に投与される、項目 6 7 から 7 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 2)

前記 1 種または複数種の追加の化学療法剤が、前記式 I の化合物の投与前もしくは後の約 5 分間以内から約 1 6 8 時間以内に投与される、項目 6 7 から 7 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 3)

前記 1 種または複数種の追加の化学療法剤が、A B T - 2 6 3、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、b c g、ピカルタミド、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カンプトテシン、カベシタビン、カルボプラチン、カーフィルゾミブ、カルムスチン、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシルおよび 5 - フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、イロノテカン、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、ロニダミン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトホルミン、メトトレキセート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペントスタチン、ペリホシン、P F - 0 4 6 9 1 5 0 2、プリカマイシン、ボマリドミド、ボルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ロミデプシン、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、二塩化チタノセン、トボテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、およびポリノスタット (S A H A) から選択される、項目 6 7 から 7 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 4)

前記 1 種または複数種の追加の化学療法剤が、ボルテゾミブ、カペシタビン、カルボプラチン、カーフィルゾミブ、シクロホスファミド、ダウノルビシン、デキサメタゾン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エリブリン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、イクサベピロン、レナリドミド、メトトレキセート、ミトキサントロン、ムタマイシン (m u t a m y c i n)、パクリタキセル、ボマリドミド、リツキシマブ、サリドマイド、チオテパ、ビンクリスチン、およびビノレルビンから選択される、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記 1 種または複数種の追加の化学療法剤が、ボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、デキサメタゾン、ドキソルビシン、レナリドミド、パクリタキセル (p a c i l i t a x e l)、ボマリドミド、サリドマイド、およびリツキシマブから選択される、項目 7 4 に記載の方法。

(項目 7 6)

グルタミナーゼ阻害剤での処置の恩恵を受けることができるがん患者を特定する方法であって、前記方法は、前記がん患者のがん細胞内のグルタメート対グルタミンの比率を決定することを含み、1 . 5 に等しいかもしくはそれを超える比率は、前記患者がグルタミナーゼ阻害剤での処置の恩恵を受けることができることを示している、方法。

(項目 7 7)

前記比率が 2 . 0 に等しいかもしくはそれを超える、項目 7 6 に記載の方法。

(項目 7 8)

前記比率を決定する方法が、前記がん患者の前記がん細胞内のグルタメートおよびグルタミンのレベルを測定することを含む、項目 7 6 または 7 7 に記載の方法。

(項目 7 9)

前記がんが B 細胞悪性腫瘍、乳がん、直腸結腸がん、内分泌性がん、肺がん、黒色腫、中皮腫および腎臓がんから選択される、項目 7 6 から 7 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 8 0)

前記がんが乳がんである、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 1)

前記乳がんが、基底細胞型乳がん細胞、トリプルネガティブ乳がん細胞または低クローディン型乳がん細胞を含む、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記乳がんが基底細胞型乳がん細胞を含む、項目 8 1 に記載の方法。

(項目 8 3)

前記乳がんがトリプルネガティブ乳がん細胞を含む、項目 8 1 に記載の方法。

(項目 8 4)

前記乳がんが低クローディン型乳がん細胞を含む、項目 8 1 に記載の方法。

(項目 8 5)

前記がんが直腸結腸がんである、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 6)

前記がんが内分泌性がんである、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 7)

前記内分泌性がんが、副腎皮質腺種、副腎皮質癌、副腎褐色細胞腫および上皮小体腺腫から選択される、項目 8 6 に記載の方法。

(項目 8 8)

前記がんが黒色腫である、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 9)

前記がんが腎臓がんである、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 9 0)

前記がんが B 細胞悪性腫瘍である、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 9 1)

前記 B 細胞悪性腫瘍が、多発性骨髄腫、白血病およびリンパ腫から選択される、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 2)

前記 B 細胞悪性腫瘍が多発性骨髄腫である、項目 9 1 に記載の方法。

(項目 9 3)

前記 B 細胞悪性腫瘍が白血病である、項目 9 1 に記載の方法。

(項目 9 4)

前記白血病が、急性リンパ芽球性白血病および慢性リンパ芽球性白血病から選択される、項目 9 3 に記載の方法。

(項目 9 5)

前記 B 細胞悪性腫瘍がリンパ腫である、項目 9 1 に記載の方法。

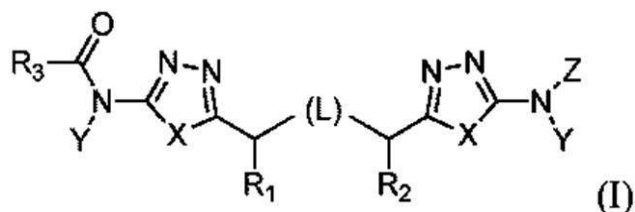
(項目 9 6)

前記リンパ腫がバーキットリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫およびホジキンリンパ腫から選択される、項目 9 5 に記載の方法。

(項目 9 7)

がん患者を処置する方法であって、前記方法は、1) 前記がん患者のがん細胞内のグルタメート対グルタミンの比率を決定することと、2) グルタメート対グルタミンの前記比率が 1 . 5 に等しいかもしくはそれを超える場合、式 I の化合物

【化 2 4 3】



または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、式中、

L は、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、または

【化 2 4 4】



を表し、CH または CH_2 単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、NH 単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ または CH_2 の CH_2 単位の任意の水素原子はヒドロキシで置き換えられていてもよく、

X は、存在する各々に対して独立して、S、O または $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、CH 単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Y は、存在する各々に対して独立して、H または $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ を表し、

R_7 は、存在する各々に対して独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Z は、H または $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、

R_3 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシア

ルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、ヘテロアリーロキシアルキルまたは $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 、 $N(R_4)(R_5)$ または OR_6 を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_6 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒に、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも二つは、H ではない、

方法。

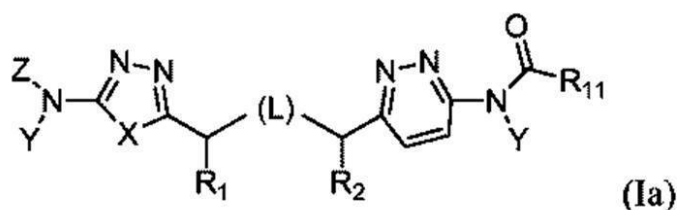
(項目 98)

前記化合物が、項目 2 から 23 のいずれかに記載の化合物である、項目 97 に記載の方法。

(項目 99)

がん患者を処置する方法であって、前記方法は、1) 前記がん患者のがん細胞内のグルタメート対グルタミンの比率を決定することと、2) グルタメート対グルタミンの前記比率が 1.5 に等しいかもしくはそれを超える場合、式 Ia の化合物、

【化 245】



または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、式中、

L は、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $CH=CH$ 、または

【化 2 4 6】



を表し、好ましくは CH_2CH_2 を表し、 CH または CH_2 単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、 NH 単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ または CH_2 の CH_2 単位の任意の水素原子は、ヒドロキシで置き換えられていてもよく、

X は、 S 、 O または $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、好ましくは S または $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、 CH 単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Y は、存在する各々に対して独立して、 H または $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})R_7$ を表し、

R_7 は、存在する各々に対して独立して、 H または置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、またはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Z は、 H または $R_3(\text{CO})$ を表し、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、 H 、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、好ましくは H を表し、

R_3 は、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルまたは $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 、 $N(R_4)(R_5)$ または OR_6 を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、 H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_6 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、 H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒にあって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも二つは、 H ではなく、

R_{11} は、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキル、または $C(R_{12})(R_{13})(R_{14})$ 、 $N(R_4)(R_{14})$ または OR_{14} を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_{12} および R_{13} の両方ともが H ではなく、

R_{14} は、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表す、

方法。

(項目 100)

前記化合物が、項目 25 から 48 のいずれかに記載の化合物である、項目 99 に記載の方法。

(項目 101)

前記比率が 2.0 に等しいかもしくはそれを超える、項目 97 から 100 のいずれかに記載の方法。

(項目 102)

前記比率を決定する方法が、前記がん患者の前記がん細胞内のグルタメートおよびグルタミンのレベルを測定することを含む、項目 97 から 101 のいずれかに記載の方法。

(項目 103)

前記がんが B 細胞悪性腫瘍、乳がん、直腸結腸がん、内分泌性がん、肺がん、黒色腫、中皮腫および腎臓がんから選択される、項目 97 から 102 のいずれかに記載の方法。

(項目 104)

前記がんが乳がんである、項目 103 に記載の方法。

(項目 105)

前記乳がんが、基底細胞型乳がん細胞、トリプルネガティブ乳がん細胞または低クロードイン型乳がん細胞を含む、項目 104 に記載の方法。

(項目 106)

前記乳がんが基底細胞型乳がん細胞を含む、項目 105 に記載の方法。

(項目 107)

前記乳がんがトリプルネガティブ乳がん細胞を含む、項目 105 に記載の方法。

(項目 108)

前記乳がんが低クロードイン型乳がん細胞を含む、項目 105 に記載の方法。

(項目 109)

前記がんが直腸結腸がんである、項目 103 に記載の方法。

(項目 110)

前記がんが内分泌性がんである、項目 103 に記載の方法。

(項目 111)

前記内分泌性がんが、副腎皮質腺種、副腎皮質癌、副腎褐色細胞腫および上皮小体腺腫から選択される、項目 110 に記載の方法。

(項目 112)

前記がんが黒色腫である、項目 103 に記載の方法。

(項目 113)

前記がんが腎臓がんである、項目 1 0 3 に記載の方法。

(項目 1 1 4)

前記がんが B 細胞悪性腫瘍である、項目 1 0 3 に記載の方法。

(項目 1 1 5)

前記 B 細胞悪性腫瘍が、多発性骨髄腫、白血病およびリンパ腫から選択される、項目 1 1 4 に記載の方法。

(項目 1 1 6)

前記 B 細胞悪性腫瘍が多発性骨髄腫である、項目 1 1 5 に記載の方法。

(項目 1 1 7)

前記 B 細胞悪性腫瘍が白血病である、項目 1 1 5 に記載の方法。

(項目 1 1 8)

前記白血病が、急性リンパ芽球性白血病および慢性リンパ芽球性白血病から選択される、項目 1 1 7 に記載の方法。

(項目 1 1 9)

前記 B 細胞悪性腫瘍がリンパ腫である、項目 1 1 5 に記載の方法。

(項目 1 2 0)

前記リンパ腫がパーキットリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫およびホジキンリンパ腫から選択される、項目 1 1 9 に記載の方法。

(項目 1 2 1)

グルタミナーゼ阻害剤での処置の恩恵を受けることができるがん患者を特定する方法であって、前記方法は、前記がん患者のがん細胞内の G L S : G S 比率の比率を決定することを含み、0 . 0 5 に等しいかもしくはそれを超える比率は、前記患者がグルタミナーゼ阻害剤での処置の恩恵を受けることができることを示している、方法。

(項目 1 2 2)

前記比率が 1 に等しいかもしくはそれを超える、項目 1 2 1 に記載の方法。

(項目 1 2 3)

前記比率を決定する方法が、前記がん患者の前記がん細胞内の G L S および G S のレベルを測定することを含む、項目 1 2 1 または 1 2 2 に記載の方法。

(項目 1 2 4)

G L S および G S のレベルを測定することが、m R N A 量を測定することを含む、項目 1 2 3 に記載の方法。

(項目 1 2 5)

G L S および G S のレベルを測定することが、タンパク質量を測定することを含む、項目 1 2 3 に記載の方法。

(項目 1 2 6)

G L S が G A C である、項目 1 2 1 から 1 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 7)

G L S が K G A である、項目 1 2 1 から 1 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 8)

G L S が G A C と K G A の両方である、項目 1 2 1 から 1 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 9)

前記がんが B 細胞悪性腫瘍、乳がん、直腸結腸がん、内分泌性がん、肺がん、黒色腫、中皮腫および腎臓がんから選択される、項目 1 2 1 から 1 2 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 3 0)

前記がんが乳がんである、項目 1 2 9 に記載の方法。

(項目 1 3 1)

前記乳がんが、基底細胞型乳がん細胞、トリプルネガティブ乳がん細胞または低クロードイン型乳がん細胞を含む、項目 1 3 0 に記載の方法。

(項目 1 3 2)

前記乳がんが基底細胞型乳がん細胞を含む、項目 1 3 0 に記載の方法。

(項目 1 3 3)

前記乳がんがトリプルネガティブ乳がん細胞を含む、項目 1 3 0 に記載の方法。

(項目 1 3 4)

前記乳がんが低クローディン型乳がん細胞を含む、項目 1 3 0 に記載の方法。

(項目 1 3 5)

前記がんが直腸結腸がんである、項目 1 2 9 に記載の方法。

(項目 1 3 6)

前記がんが内分泌性がんである、項目 1 2 9 に記載の方法。

(項目 1 3 7)

前記内分泌性がんが、副腎皮質腺種、副腎皮質癌、副腎褐色細胞腫および上皮小体腺腫から選択される、項目 1 3 6 に記載の方法。

(項目 1 3 8)

前記がんが黒色腫である、項目 1 2 9 に記載の方法。

(項目 1 3 9)

前記がんが腎臓がんである、項目 1 2 9 に記載の方法。

(項目 1 4 0)

前記がんが B 細胞悪性腫瘍である、項目 1 2 9 に記載の方法。

(項目 1 4 1)

前記 B 細胞悪性腫瘍が、多発性骨髄腫、白血病およびリンパ腫から選択される、項目 1 4 0 に記載の方法。

(項目 1 4 2)

前記 B 細胞悪性腫瘍が多発性骨髄腫である、項目 1 4 0 に記載の方法。

(項目 1 4 3)

前記 B 細胞悪性腫瘍が白血病である、項目 1 4 0 に記載の方法。

(項目 1 4 4)

前記白血病が、急性リンパ芽球性白血病および慢性リンパ芽球性白血病から選択される、項目 1 4 3 に記載の方法。

(項目 1 4 5)

前記 B 細胞悪性腫瘍がリンパ腫である、項目 1 4 0 に記載の方法。

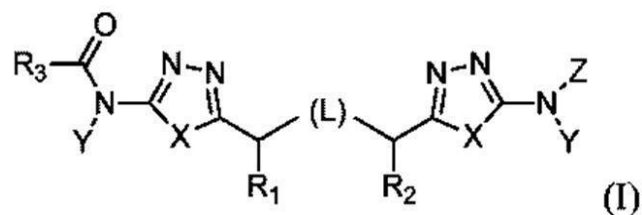
(項目 1 4 6)

前記リンパ腫がバーキットリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫およびホジキンリンパ腫から選択される、項目 1 4 5 に記載の方法。

(項目 1 4 7)

がん患者を処置する方法であって、前記方法は、1) 前記がん患者のがん細胞内の G L S 対 G S の比率を決定することと、2) G L S 対 G S の前記比率が 0 . 0 5 に等しいかもしくはそれを超える場合、式 I の化合物

【化 2 4 7】



または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、式中、

L は、CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、CH₂、CH₂S、SCH₂、CH₂NHCH₂、CH=CH、または

【化 2 4 8】



を表し、 CH または CH_2 単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、 NH 単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ または CH_2 の CH_2 単位の任意の水素原子はヒドロキシで置き換えられていてもよく、

X は、存在する各々に対して独立して、 S 、 O または $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、 CH 単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Y は、存在する各々に対して独立して、 H または $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ を表し、

R_7 は、存在する各々に対して独立して、 H または置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Z は、 H または $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、 H 、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、

R_3 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、ヘテロアリーロキシアルキルまたは $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ または OR_6 を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、 H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_6 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、 H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒に、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも二つは、 H ではない、

方法。

(項目 1 4 8)

前記化合物が、項目 2 から 2 3 のいずれかに記載の化合物である、項目 1 4 7 に記載の方法。

(項目 1 4 9)

前記比率が 1 に等しいかもしくはそれを超える、項目 1 4 7 に記載の方法。

(項目 1 5 0)

前記比率を決定する方法が、前記がん患者の前記がん細胞内の G L S および G S のレベルを測定することを含む、項目 1 4 7 または 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 1)

G L S および G S のレベルを測定することが、m R N A 量を測定することを含む、項目 1 5 0 に記載の方法。

(項目 1 5 2)

G L S および G S のレベルを測定することが、タンパク質量を測定することを含む、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 5 3)

G L S が G A C である、項目 1 4 7 から 1 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 4)

G L S が K G A である、項目 1 4 7 から 1 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

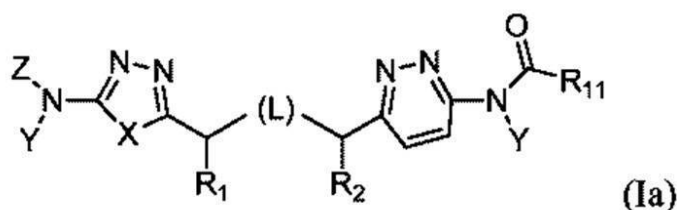
(項目 1 5 5)

G L S が G A C と K G A の両方である、項目 1 4 7 から 1 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 6)

がん患者を処置する方法であって、前記方法は、1) 前記がん患者のがん細胞内の G L S 対 G S の比率を決定することと、2) G L S 対 G S の前記比率が 0 . 0 5 に等しいかもしくはそれを超える場合、式 I a の化合物

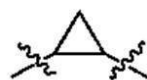
【化 2 4 9】



または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、式中、

L は、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、または

【化 2 5 0】



を表し、好ましくは CH_2CH_2 を表し、CH または CH_2 単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、NH 単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ または CH_2 の CH_2 単位の任意の水素原子は、ヒドロキシで置き換えられていてもよく、

X は、S、O または $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、好ましくは S または $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、CH 単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Y は、存在する各々に対して独立して、H または $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ を表し、

R_7 は、存在する各々に対して独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、アル

コキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリーールアルキル、またはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Z は、H または R_3 (CO) を表し、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、好ましくはHを表し、

R_3 は、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリーール、アリーールアルキル、アリーールオキシ、アリーールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシアルキルまたは $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 、 $N(R_4)(R_5)$ または OR_6 を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリーール、アリーールアルキル、アリーールオキシ、アリーールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーールオキシ、またはヘテロアリーールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_6 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリーール、アリーールアルキル、アリーールオキシ、アリーールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーールオキシ、またはヘテロアリーールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリーール、アリーールアルキル、アリーールオキシ、アリーールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーールオキシ、またはヘテロアリーールオキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒にあって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも二つは、Hではなく、

R_{11} は、置換もしくは非置換のアリーール、アリーールアルキル、アリーールオキシ、アリーールオキシアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーールオキシ、またはヘテロアリーールオキシアルキル、または $C(R_{12})(R_{13})(R_{14})$ 、 $N(R_4)(R_{14})$ または OR_{14} を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリーール、アリーールアルキル、アリーールオキシ、アリーールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーールオキシ、またはヘテロアリーールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_{12} および R_{13} の両方ともがHではなく、

R_{14} は、置換もしくは非置換のアリーール、アリーールアルキル、アリーールオキシ、アリー

ルオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表す、方法。

(項目 1 5 7)

前記化合物が、項目 2 5 から 4 8 のいずれかに記載の化合物である、項目 1 5 6 に記載の方法。

(項目 1 5 8)

前記比率が 1 に等しいかもしくはそれを超える、項目 1 5 6 または 1 5 7 に記載の方法。

(項目 1 5 9)

前記比率を決定する方法が、前記がん患者の前記がん細胞内の G L S および G S のレベルを測定することを含む、項目 1 5 6 から 1 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 0)

G L S および G S のレベルを測定することが、m R N A 量を測定することを含む、項目 1 5 9 に記載の方法。

(項目 1 6 1)

G L S および G S のレベルを測定することが、タンパク質量を測定することを含む、項目 1 5 9 に記載の方法。

(項目 1 6 2)

G L S が G A C である、項目 1 5 6 から 1 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 3)

G L S が K G A である、項目 1 5 6 から 1 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 4)

G L S が G A C と K G A の両方である、項目 1 5 6 から 1 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 5)

前記がんが B 細胞悪性腫瘍、乳がん、直腸結腸がん、内分泌性がん、肺がん、黒色腫、中皮腫および腎臓がんから選択される、項目 1 5 6 から 1 6 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 6 6)

前記がんが乳がんである、項目 1 6 5 に記載の方法。

(項目 1 6 7)

前記乳がんが、基底細胞型乳がん細胞、トリプルネガティブ乳がん細胞または低クロードイン型乳がん細胞を含む、項目 1 6 6 に記載の方法。

(項目 1 6 8)

前記乳がんが基底細胞型乳がん細胞を含む、項目 1 6 6 に記載の方法。

(項目 1 6 9)

前記乳がんがトリプルネガティブ乳がん細胞を含む、項目 1 6 6 に記載の方法。

(項目 1 7 0)

前記乳がんが低クロードイン型乳がん細胞を含む、項目 1 6 6 に記載の方法。

(項目 1 7 1)

前記がんが直腸結腸がんである、項目 1 6 5 に記載の方法。

(項目 1 7 2)

前記がんが内分泌性がんである、項目 1 6 5 に記載の方法。

(項目 1 7 3)

前記内分泌性がんが、副腎皮質腺腫、副腎皮質癌、副腎褐色細胞腫および上皮小体腺腫から選択される、項目 1 7 2 に記載の方法。

(項目 1 7 4)

前記がんが黒色腫である、項目 1 6 5 に記載の方法。

(項目 1 7 5)

前記がんが腎臓がんである、項目 1 6 5 に記載の方法。

(項目 176)

前記がんがB細胞悪性腫瘍である、項目165に記載の方法。

(項目 177)

前記B細胞悪性腫瘍が、多発性骨髄腫、白血病およびリンパ腫から選択される、項目176に記載の方法。

(項目 178)

前記B細胞悪性腫瘍が多発性骨髄腫である、項目176に記載の方法。

(項目 179)

前記B細胞悪性腫瘍が白血病である、項目176に記載の方法。

(項目 180)

前記白血病が、急性リンパ芽球性白血病および慢性リンパ芽球性白血病から選択される、項目179に記載の方法。

(項目 181)

前記B細胞悪性腫瘍がリンパ腫である、項目176に記載の方法。

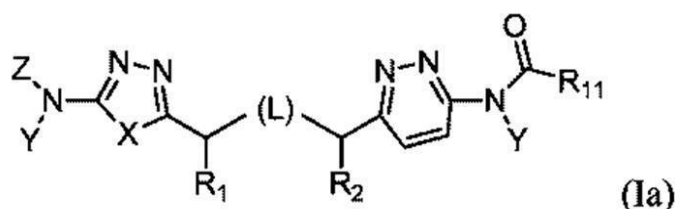
(項目 182)

前記リンパ腫がパーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫およびホジキンリンパ腫から選択される、項目181に記載の方法。

(項目 183)

がん患者を処置する方法であって、前記方法は、1)前記がん患者のがん細胞内のグルタミナーゼ活性を決定することと、2)前記活性が $0.005 \mu\text{mol}/\text{分}/\text{mg}$ タンパク質に等しいかもしくはそれを超える場合、式Iaの化合物

【化251】



または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、式中、

Lは、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、または

【化252】



を表し、好ましくは CH_2CH_2 を表し、CHまたは CH_2 単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、NH単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ または CH_2 の CH_2 単位の任意の水素原子は、ヒドロキシで置き換えられていてもよく、

Xは、S、Oまたは $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、好ましくはSまたは $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、CH単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Yは、存在する各々に対して独立して、Hまたは $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ を表し、

R_7 は、存在する各々に対して独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリーラルキル、またはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Zは、Hまたは $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、好ましくはHを表し、

R_3 は、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、ヘテロアリーロキシアルキルまたは $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 、 $N(R_4)(R_5)$ または OR_6 を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_6 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒にあって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも二つは、Hではなく、

R_{11} は、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキル、または $C(R_{12})(R_{13})(R_{14})$ 、 $N(R_4)(R_{14})$ または OR_{14} を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_{12} および R_{13} の両方ともがHではなく、

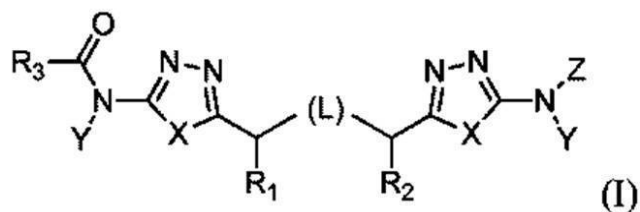
R_{14} は、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表す、

方法。

(項目 184)

がん患者を処置する方法であって、前記方法は、1) 前記がん患者のがん細胞内のグルタミナーゼ活性を決定することと、2) 前記活性が $0.005 \mu\text{mol} / \text{分} / \text{mg}$ タンパク質に等しいかもしくはそれを超える場合、式 I の化合物

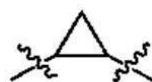
【化 253】



または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、式中、

L は、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、または

【化 254】



を表し、 CH または CH_2 単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、 NH 単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ または CH_2 の CH_2 単位の任意の水素原子はヒドロキシで置き換えられていてもよく、

X は、存在する各々に対して独立して、S、O または $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、 CH 単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Y は、存在する各々に対して独立して、H または $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ を表し、

R_7 は、存在する各々に対して独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Z は、H または $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、

R_3 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、ヘテロアリーロキシアルキルまたは $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ または OR_6 を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

R_6 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、ア

リール、アリアルアルキル、アリアルオキシ、アリアルオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロアリアルオキシ、またはヘテロアリアルオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルオキシ、アリアルオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロアリアルオキシ、またはヘテロアリアルオキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒にあって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも二つは、Hではない、
方法。