



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107949387 B

(45) 授权公告日 2021.08.13

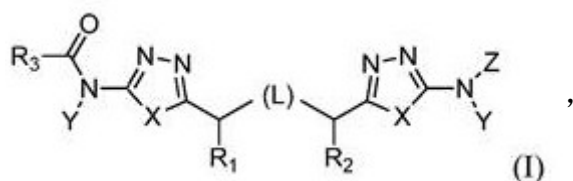
(21) 申请号 201680032522.7	(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
(22) 申请日 2016.04.06	代理人 徐晶 鲁炜
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 107949387 A	(51) Int.Cl.
(43) 申请公布日 2018.04.20	A61K 31/501 (2006.01)
(30) 优先权数据 62/143494 2015.04.06 US 62/149489 2015.04.17 US	C07D 417/06 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2017.12.04	A61P 35/00 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2016/026127 2016.04.06	A61K 31/4184 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据 W02016/164401 EN 2016.10.13	C07D 235/06 (2006.01)
(73) 专利权人 卡利泰拉生物科技公司 地址 美国加利福尼亚州	(56) 对比文件
(72) 发明人 F.帕拉蒂 M.G.沃尔克斯 M.L.M.罗德里格斯 张冬	W0 2014089048 A1,2014.06.12 US 2013157998 A1,2013.06.20 CN 107027291 A,2017.08.08 CN 104220070 A,2014.12.17 郑神英.“非小细胞肺癌与结直肠癌KRAS 突变分析”.《基础医学与临床》.2013,第33卷(第2期),第115-116页.
	审查员 曾武宗
	权利要求书4页 说明书158页 附图3页

(54) 发明名称
用谷氨酰胺酶抑制剂治疗肺癌


(57) 摘要
本发明涉及使用谷氨酰胺酶抑制剂治疗肺癌的方法。具体地,结果证明了特征是EGFR或KRAS突变的肺癌通过谷氨酰胺酶抑制剂得到治疗。

1. 谷氨酰胺酶抑制剂在制造用于治疗肺癌的药物中的用途,其中所述肺癌首先鉴定为具有KRAS突变或EGFR突变。

2. 权利要求1所述的用途,其中所述谷氨酰胺酶抑制剂是式I的化合物



或其药学上可接受的盐,其中:

L表示 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 或 , 其中CH或 CH_2 单元的任何氢原子可以被烷基或烷氧基替换,NH单元的任何氢可以被烷基替换,和 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 或 CH_2 的 CH_2 单元的任何氢原子可以被羟基替换;

X每次出现独立地表示S、O或 $\text{CH}=\text{CH}$,其中CH单元的任何氢原子可以被烷基替换;

Y每次出现独立地表示H或 CH_2O (CO) R_7 ;

R_7 每次出现独立地表示H或被取代或未被取代的烷基、烷氧基、氨基烷基、烷基氨基烷基、杂环基烷基或杂环基烷氧基;

Z表示H或 R_3 (CO) ;

R_1 和 R_2 各自独立地表示H、烷基、烷氧基或羟基;

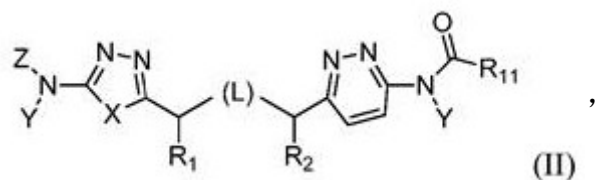
R_3 每次出现独立地表示被取代或未被取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基氧基烷基或 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ 或 OR_6 ,其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

R_4 和 R_5 各自独立地表示H或被取代或未被取代的烷基、羟基烷基、酰基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基,其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;


R_6 每次出现独立地表示被取代或未被取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基,其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;和

R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自独立地表示H或被取代或未被取代的烷基、羟基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基,或 R_8 和 R_9 与它们连接的碳一起形成碳环或杂环体系,其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$,且其中 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少两个不是H。

3. 权利要求1所述的用途,其中所述谷氨酰胺酶抑制剂是式II的化合物,



或其药学上可接受的盐,其中:

L表示 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 或, 优选 CH_2CH_2 , 其中CH或 CH_2 单元的任何氢原子可以被烷基或烷氧基替换,NH单元的任何氢可以被烷基替换,和 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 或 CH_2 的 CH_2 单元的任何氢原子可以被羟基替换;

X表示S、O或 $\text{CH}=\text{CH}$, 优选S或 $\text{CH}=\text{CH}$, 其中CH单元的任何氢原子可以被烷基替换;

Y每次出现独立地表示H或 CH_2O (CO) R_7 ;

R_7 每次出现独立地表示H或被取代或未被取代的烷基、烷氧基、氨基烷基、烷基氨基烷基、杂环基烷基、芳基烷基或杂环基烷氧基;

Z表示H或 R_3 (CO);

R_1 和 R_2 各自独立地表示H、烷基、烷氧基或羟基, 优选H;

R_3 表示被取代或未被取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基氧基烷基或 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ 或 OR_6 , 其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

R_4 和 R_5 各自独立地表示H或被取代或未被取代的烷基、羟基烷基、酰基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基, 其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

R_6 每次出现独立地表示被取代或未被取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基, 其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$; 和

R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自独立地表示H或被取代或未被取代的烷基、羟基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基, 或 R_8 和 R_9 与它们连接的碳一起形成碳环或杂环体系, 其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, 且其中 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少两个不是H;

R_{11} 表示被取代或未被取代的芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基或 $\text{C}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_{14})$ 或 OR_{14} , 其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

R_{12} 和 R_{13} 各自独立表示H或被取代或未被取代的烷基、羟基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂

芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基,其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成C(O)
R₇,且其中R₁₂和R₁₃不都是H;和

R₁₄表示被取代或未被取代的芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、杂芳基、杂芳基
烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基。

4. 权利要求3所述的用途,其中R₁₁表示被取代或未被取代的芳基烷基。

5. 权利要求4所述的用途,其中R₁₁表示被取代或未被取代的苄基。

6. 权利要求3所述的用途,其中应用(a) - (e)中的一个或多个:

(a) L表示CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂S或SCH₂,优选CH₂CH₂;

(b) Y表示H;

(c) X表示S或CH = CH,优选S;

(d) Z表示R₃(CO);或

(e) R₁和R₂各自表示H。

7. 权利要求6所述的用途,其中R₃和R₁₁是不相同的。

8. 权利要求6所述的用途,其中R₃表示被取代或未被取代的芳基烷基、杂芳基烷基、环烷
基或杂环烷基。

9. 权利要求8所述的用途,其中R₃表示被取代或未被取代的杂芳基烷基。

10. 权利要求3所述的用途,其中L表示CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂S或SCH₂,Y表示H,X表示S,Z表
示R₃(CO),R₁和R₂各自表示H,R₃表示被取代或未被取代的芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或
杂环烷基,且R₁₁表示被取代或未被取代的芳基烷基。

11. 权利要求10所述的用途,其中R₃表示被取代或未被取代的杂芳基烷基。

12. 权利要求3所述的用途,其中L表示CH₂CH₂,Y表示H,X表示S或CH = CH,Z表示R₃(CO),
R₁和R₂各自表示H,R₃表示被取代或未被取代的芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基,
且R₁₁表示被取代或未被取代的芳基烷基。

13. 权利要求12所述的用途,其中R₃表示被取代或未被取代的杂芳基烷基。

14. 权利要求1所述的用途,其中所述突变导致与正常肺细胞不同的KRAS或EGFR表达水
平,或与正常肺细胞不同的KRAS或EGFR的组成性活性水平。

15. 权利要求1所述的用途,其中所述突变导致KRAS或EGFR的过表达或增加的组成性活
性。

16. 权利要求15所述的用途,其中所述突变是编码KRAS或EGFR的基因的扩增。

17. 权利要求15所述的用途,其中所述突变是编码KRAS或EGFR的基因中的缺失。

18. 权利要求15所述的用途,其中所述突变是编码KRAS或EGFR的基因中的插入。

19. 权利要求15所述的用途,其中所述突变是导致KRAS或EGFR蛋白的氨基酸序列中至
少一个氨基酸残基发生改变的点突变。

20. 权利要求1所述的用途,其中所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)。

21. 权利要求19所述的用途,其中所述NSCLC是肺腺癌。

22. 权利要求1所述的用途,其中所述药物与放射疗法联合施用。

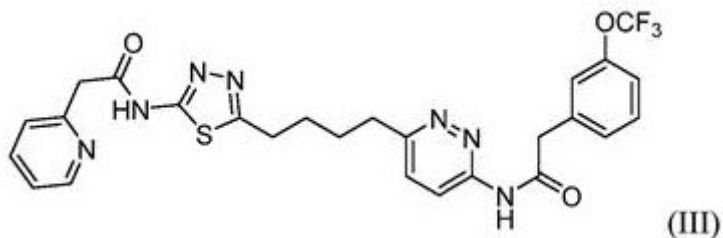
23. 前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述药物与一种或多种另外的化学治疗
剂联合施用。

24. 权利要求23所述的用途,其中所述一种或多种另外的化学治疗剂选自二马来酸阿

法替尼、贝伐珠单抗、卡铂、色瑞替尼、顺铂、克唑替尼、多西他赛、盐酸阿霉素、盐酸厄洛替尼、依托泊苷、吉非替尼、盐酸吉西他滨、盐酸氮芥、甲氨蝶呤、紫杉醇、培美曲塞二钠、雷莫芦单抗、盐酸拓扑替康、酒石酸长春瑞滨。

25. 权利要求23所述的用途,其中所述一种或多种另外的化学治疗剂是司美替尼。

26. 权利要求25所述的用途,其中所述谷氨酰胺酶抑制剂是具有式 (III) 结构的化合物



或其药学上可接受的盐。

用谷氨酰胺酶抑制剂治疗肺癌

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2015年4月6日提交的美国临时专利申请号62/143,494以及2015年4月17日提交的美国临时专利申请号62/149,489的优先权,这些申请通过引用整体结合到本文。

[0003] 背景

[0004] 谷氨酰胺通过代谢和非代谢机制支持细胞存活、生长和增殖。在活性增殖细胞中,谷氨酰胺向乳酸的代谢,也被称为“谷氨酰胺酵解(glutaminolysis)”,是NADPH形式的能量的主要来源。谷氨酰胺酵解的第一步是谷氨酰胺脱氨生成谷氨酸和氨,其由谷氨酰胺酶(GLS)催化。因此,经由谷氨酰胺酶脱氨是谷氨酰胺代谢的控制点。

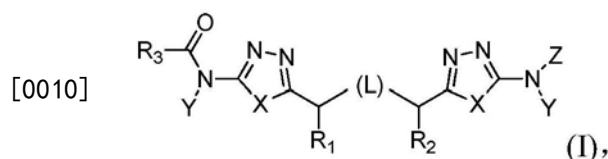
[0005] 自从Warburg发现腹水肿瘤细胞在氧的存在下显示出高葡萄糖消耗和乳酸分泌速率以来(Warburg,1956),研究人员一直在探索癌症细胞如何利用代谢途径以便能够继续活性增殖。一些报道已经证实谷氨酰胺代谢如何支持细胞复制必需的大分子合成(Curthoys,1995;DeBardinis,2008)。

[0006] 因此,已有理论认为谷氨酰胺酶为治疗以活性增殖细胞为特征的疾病例如癌症的潜在性治疗靶标。缺乏合适的谷氨酰胺酶抑制剂使得该靶标不可能有效,直到最近开发出特异性且能够配制用于体内使用的化合物(US8,604,016)。随着谷氨酰胺酶抑制剂进入临床领域,需要识别最从这些化合物治疗中受益的患者的方法。


[0007] 发明概述

[0008] 本发明提供了一种用于治疗患者中的肺癌的方法,包括确定该肺癌的特征是否为KRAS突变或EGFR突变,如果肺癌的特征为KRAS突变或EGFR突变,则向患者施用有效量的谷氨酰胺酶抑制剂。在一些实施方案中,KRAS突变或EGFR突变导致KRAS或EGFR的不同氨基酸序列(例如相对于野生型(主要)形式)。在其它实施方案中,KRAS突变或EGFR突变导致KRAS或EGFR的不同水平的表达或活性(例如,相对于类似类型的野生型细胞)。

[0009] 在一些实施方案中,所述谷氨酰胺酶抑制剂是式I的化合物,



[0011] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0012] L表示 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 或, 优选 CH_2CH_2 , 其中CH或 CH_2 单元的任何氢原子可以被烷基或烷氧基替换,NH单元的任何氢可以被烷基替换,和 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 或 CH_2 的 CH_2 单元的任何氢原子可以被羟基替换;

[0013] X每次出现独立地表示S、O或 $\text{CH}=\text{CH}$,优选S或 $\text{CH}=\text{CH}$,其中CH单元的任何氢原子可以被烷基替换;

[0014] Y每次出现独立地表示H或 $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$;

[0015] R_7 每次出现独立地表示H或被取代或未被取代的烷基、烷氧基、氨基烷基、烷基氨

基烷基、杂环基烷基、芳基烷基或杂环基烷氧基；

[0016] Z表示H或 $R_3(CO)$ ；

[0017] R_1 和 R_2 各自独立地表示H、烷基、烷氧基或羟基；

[0018] R_3 每次出现独立地表示被取代或未被取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基氧基烷基或 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 、 $N(R_4)(R_5)$ 或 OR_6 ，其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成 $C(O)R_7$ ；

[0019] R_4 和 R_5 各自独立地表示H或被取代或未被取代的烷基、羟基烷基、酰基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基，其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成 $C(O)R_7$ ；

[0020] R_6 每次出现独立地表示被取代或未被取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基，其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成 $C(O)R_7$ ；和

[0021] R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自独立地表示H或被取代或未被取代的烷基、羟基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基，或 R_8 和 R_9 与它们连接的碳一起形成碳环或杂环体系，其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成 $C(O)R_7$ ，且其中 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少两个不是H。

[0022] 在进一步的实施方案中，本发明涉及识别可受益于用谷氨酰胺酶抑制剂治疗的肺癌患者的方法，包括确定患者的肺癌细胞是否具有KRAS或EGFR突变，其中患者的肺癌细胞中的KRAS或EGFR突变表明患者可能受益于用谷氨酰胺酶抑制剂治疗。

[0023] 附图详述

[0024] 本专利或申请文件包含至少一张以彩色绘制的附图。具有彩色附图的本专利或专利申请出版物的副本在请求并支付必要费用后由专利局提供。

[0025] 图1显示，向小鼠口服施用化合物670导致在H2122肺腺癌异种移植模型中肿瘤尺寸减小。

[0026] 图2包含描绘各种非小细胞肺癌细胞系中的EGFR或KRAS突变和对化合物670的敏感性之间的相关性的条形图。

[0027] 图3包含证明化合物CB-839、司美替尼、以及CB-839和司美替尼的组合在具有KRAS突变的肺癌细胞(H2122细胞系)中的治疗功效的条形图。该联合疗法在这些癌细胞中产生协同抗增殖活性。图3还提供了显示CB-839和司美替尼的组合在具有KRAS突变的肺癌肿瘤中的体内异种移植研究的结果的图。

[0028] 发明详述

[0029] 本发明基于在非小细胞肺癌(nsc1c)细胞系中生物标记物的发现，该标记物指示nsc1c细胞对用谷氨酰胺酶抑制剂治疗的敏感性。如本文所给出的数据所示，并非所有nsc1c细胞系对用谷氨酰胺酶抑制剂治疗表现出相同的敏感性。此外，在某些其它类型的癌

细胞系中没有观察到这种效应(数据未显示)。

[0030] 本发明提供了一种用于治疗患者中的肺癌的方法,包括确定该肺癌的特征是否为KRAS突变或EGFR突变,如果肺癌的特征为KRAS突变或EGFR突变,则向患者施用有效量的谷氨酰胺酶抑制剂。

[0031] 在进一步的实施方案中,本发明涉及识别可受益于用谷氨酰胺酶抑制剂治疗的肺癌患者的方法,包括确定患者的肺癌细胞是否具有KRAS突变或EGFR突变,其中所述患者的肺癌细胞中的KRAS突变或EGFR突变表明所述患者可能受益于用谷氨酰胺酶抑制剂治疗。

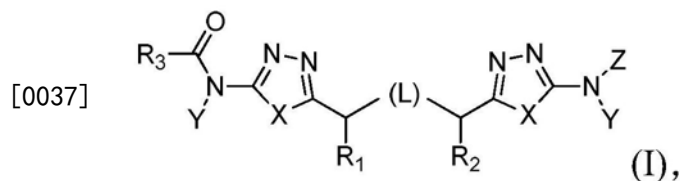
[0032] 在一些实施方案中,KRAS突变或EGFR突变导致KRAS或EGFR的不同氨基酸序列(例如相对于野生型(主要)形式)。在其它实施方案中,KRAS突变或EGFR突变导致KRAS或EGFR的不同水平的表达或活性(例如,相对于类似类型的野生型细胞)。

[0033] 确定患者的肺癌细胞是否具有KRAS突变或EGFR突变可以通过以下做法进行:直接进行测定和/或观察测定结果,查看测定结果的报告(例如,在医疗记录中),与知道测定结果的人商议,或任何其它方式直接或间接查明患者肺癌细胞的表型。

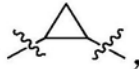
[0034] I. 化合物

[0035] 在某些实施方案中,本发明涉及使用谷氨酰胺酶抑制剂治疗通过生物标记物表征的肺癌的方法。

[0036] 在某些实施方案中,所述谷氨酰胺酶抑制剂是式I的化合物,



[0038] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0039] L表示 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 或, 优选 CH_2CH_2 , 其中CH或 CH_2 单元的任何氢原子可以被烷基或烷氧基替换,NH单元的任何氢可以被烷基替换,和 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 或 CH_2 的 CH_2 单元的任何氢原子可以被羟基替换;

[0040] X每次出现独立地表示S、O或 $\text{CH}=\text{CH}$,优选S或 $\text{CH}=\text{CH}$,其中CH单元的任何氢原子可以被烷基替换;

[0041] Y每次出现独立地表示H或 $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$;

[0042] R_7 每次出现独立地表示H或被取代或未被取代的烷基、烷氧基、氨基烷基、烷基氨基烷基、杂环基烷基、芳基烷基或杂环基烷氧基;

[0043] Z表示H或 $\text{R}_3(\text{CO})$;

[0044] R_1 和 R_2 各自独立地表示H、烷基、烷氧基或羟基;

[0045] R_3 每次出现独立地表示被取代或未被取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基氧基烷基或 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ 或 OR_6 ,其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

[0046] R_4 和 R_5 各自独立地表示H或被取代或未被取代的烷基、羟基烷基、酰基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷

基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基,其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成C(O)R₇;

[0047] R₆每次出现独立地表示被取代或未被取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基,其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成C(O)R₇;和

[0048] R₈、R₉和R₁₀各自独立地表示H或被取代或未被取代的烷基、羟基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基,或R₈和R₉与它们连接的碳一起形成碳环或杂环体系,其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成C(O)R₇,且其中R₈、R₉和R₁₀中的至少两个不是H。

[0049] 在其中烷基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基被取代的某些实施方案中,它们被一个或多个取代基取代,所述取代基选自被取代或未被取代的烷基例如全氟烷基(例如,三氟甲基)、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基、芳基烷氧基、芳基氧基、芳基氧基烷基、羟基、卤素、烷氧基例如全氟烷氧基(例如,三氟甲氧基)、烷氧基烷氧基、羟基烷基、羟基烷基氨基、羟基烷氧基、氨基、氨基烷基、烷基氨基、氨基烷基烷氧基、氨基烷氧基、酰基氨基、酰基氨基烷基例如全氟酰基氨基烷基(例如,三氟甲基酰基氨基烷基)、酰基氧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环基烷氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、杂芳基氧基、杂芳基氧基烷基、杂环基氨基烷基、杂环基氨基烷氧基、酰氨基、酰氨基烷基、脒、亚胺、氧代、羰基(例如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基包括全氟酰基(例如,C(O)CF₃))、羰基烷基(例如羧基烷基、烷氧基羰基烷基、甲酰基烷基或酰基烷基包括全氟酰基烷基(例如,-烷基C(O)CF₃))、氨基甲酸酯(carbamate)、氨基甲酸酯烷基(carbamatealkyl)、脲、脲烷基、硫酸酯、磺酸酯、氨基磺酰基、砒、磺酰胺、磺酰胺烷基、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫代羰基(例如硫代酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯或亚膦酸酯。

[0050] 在某些实施方案中,L表示CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、CH₂、CH₂S、SCH₂或CH₂NHCH₂,其中CH₂单元的任何氢原子可以被烷基或烷氧基替换,且CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂或CH₂的CH₂单元的任何氢原子可以被羟基替换。在某些实施方案中,L表示CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂S或SCH₂。在某些实施方案中,L表示CH₂CH₂。在某些实施方案中,L不是CH₂SCH₂。

[0051] 在某些实施方案中,Y表示H。

[0052] 在某些实施方案中,X表示S或CH=CH。在某些实施方案中,一个或两个X表示CH=CH。在某些实施方案中,各个X表示S。在某些实施方案中,一个X表示S且其他X表示CH=CH。

[0053] 在某些实施方案中,Z表示R₃(CO)。在其中Z为R₃(CO)的某些实施方案中,R₃的每次出现不相同(例如,式I的化合物不对称)。

[0054] 在某些实施方案中,R₁和R₂各自表示H。

[0055] 在某些实施方案中,R₃表示芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基。在某些实

施方案中, R_3 表示 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, 其中 R_8 表示芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳烷基, 例如芳基、芳基烷基或杂芳基, R_9 表示 H, 且 R_{10} 表示羟基、羟基烷基、烷氧基或烷氧基烷基, 例如羟基、羟基烷基或烷氧基。

[0056] 在某些实施方案中, L 表示 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2S 或 SCH_2 , 例如 CH_2CH_2 、 CH_2S 或 SCH_2 , Y 表示 H, X 表示 S, Z 表示 $R_3(CO)$, R_1 和 R_2 各自表示 H, 且各个 R_3 表示芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基。在某些这样的实施方案中, R_3 的每次出现是相同的。

[0057] 在某些实施方案中, L 表示 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2S 或 SCH_2 , Y 表示 H, X 表示 S, Z 表示 $R_3(CO)$, R_1 和 R_2 各自表示 H, 且各个 R_3 表示 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, 其中 R_8 表示芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳烷基, 例如芳基、芳基烷基或杂芳基, R_9 表示 H, 且 R_{10} 表示羟基、羟基烷基、烷氧基或烷氧基烷基, 例如羟基、羟基烷基或烷氧基。在某些这样的实施方案中, R_3 的每次出现是相同的。

[0058] 在某些实施方案中, L 表示 CH_2CH_2 , Y 表示 H, X 表示 S 或 $CH=CH$, Z 表示 $R_3(CO)$, R_1 和 R_2 各自表示 H, 且各个 R_3 表示被取代或未被取代的芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基。在某些这样的实施方案中, 各个 X 表示 S。在其它实施方案中, X 的一次或两次出现表示 $CH=CH$, 例如 X 的一次出现表示 S 且 X 的其它出现表示 $CH=CH$ 。在上述某些实施方案中, R_3 的每次出现是相同的。在其中 X 的一次出现表示 S 且 X 的其它出现表示 $CH=CH$ 的上述其它实施方案中, R_3 的两次出现不相同。

[0059] 在某些实施方案中, L 表示 CH_2CH_2 , Y 表示 H, X 表示 S, Z 表示 $R_3(CO)$, R_1 和 R_2 各自表示 H, 且各个 R_3 表示 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, 其中 R_8 表示芳基、芳基烷基或杂芳基, R_9 表示 H, 且 R_{10} 表示羟基、羟基烷基或烷氧基。在某些这样的实施方案中, R_8 表示芳基且 R_{10} 表示羟基烷基。在某些这样的实施方案中, R_3 的每次出现是相同的。

[0060] 在其中 L 表示 CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 或 CH_2CH_2 , X 表示 O, 且 Z 表示 $R_3(CO)$ 的某些实施方案中, 两个 R_3 基团不都是烷基, 例如甲基, 或 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, 其中 R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自独立为氢或烷基。

[0061] 在其中 L 表示 CH_2CH_2 , X 表示 S, 且 Z 表示 $R_3(CO)$ 的某些实施方案中, 两个 R_3 基团不都是苯基或杂芳基, 例如 2-呋喃基。

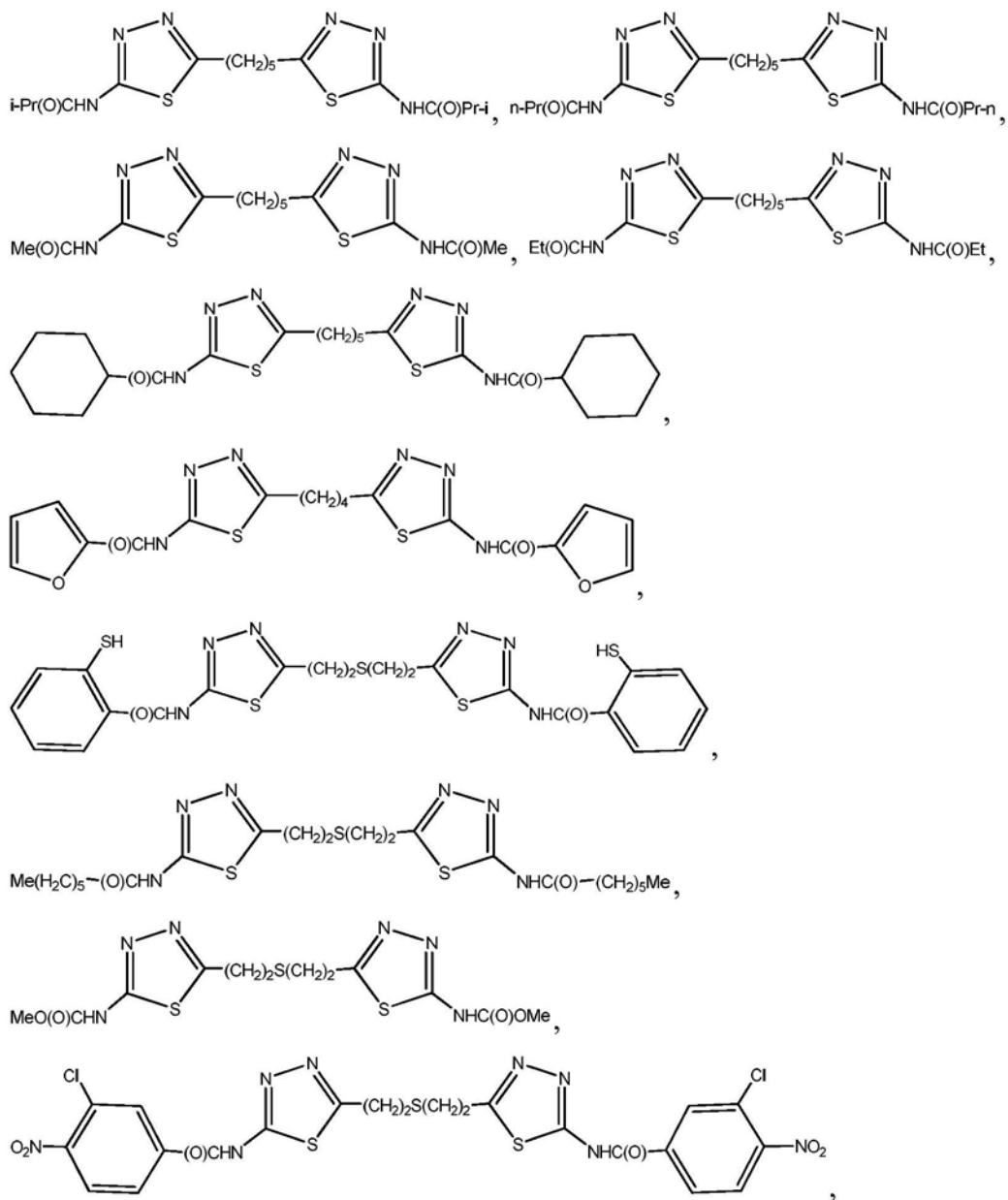
[0062] 在其中 L 表示 CH_2CH_2 , X 表示 O, 且 Z 表示 $R_3(CO)$ 的某些实施方案中, 两个 R_3 基团不都是 $N(R_4)(R_5)$, 其中 R_4 为芳基, 例如苯基, 且 R_5 为 H。

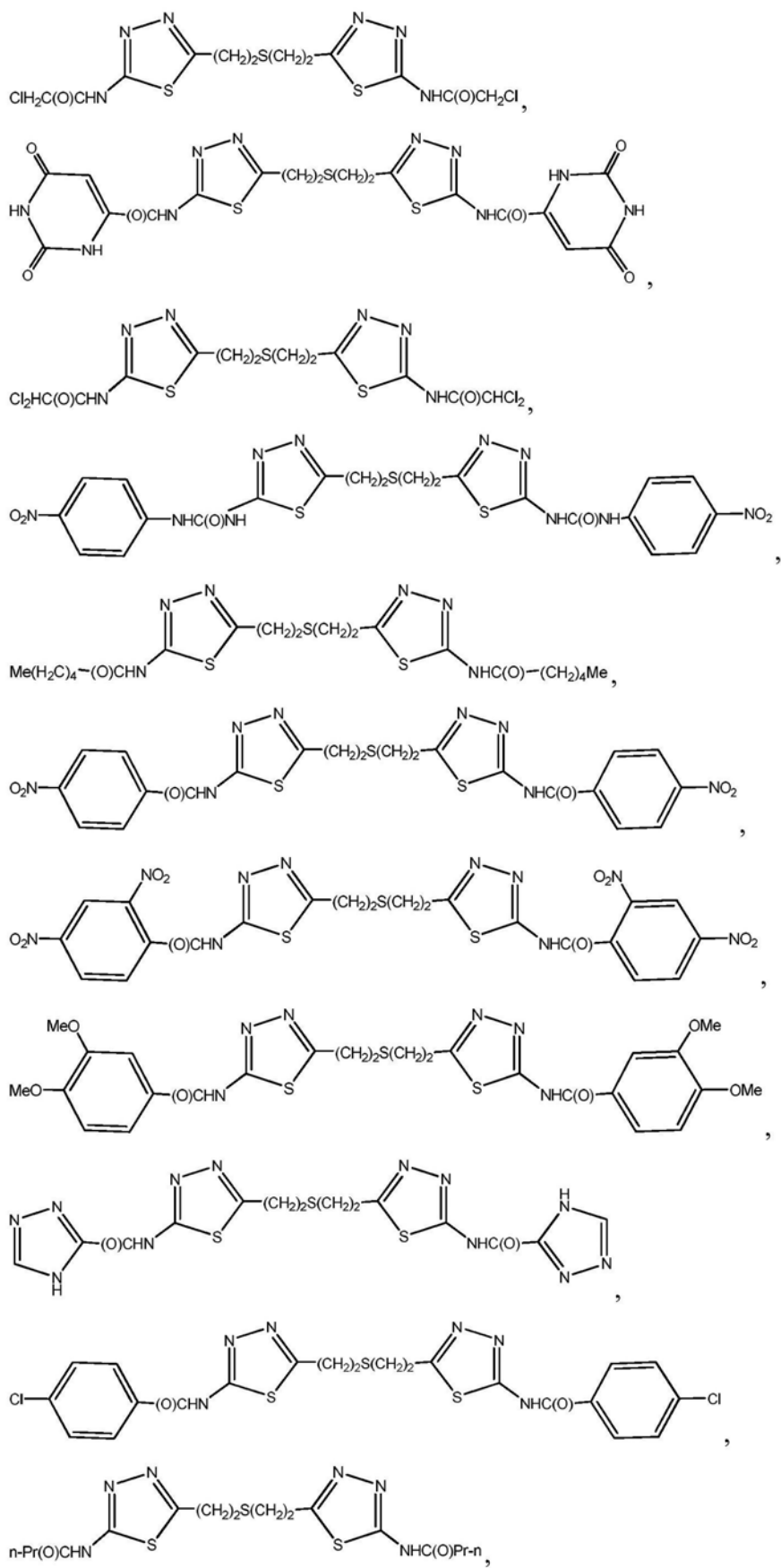
[0063] 在其中 L 表示 CH_2SCH_2 , X 表示 S, 且 Z 表示 $R_3(CO)$ 的某些实施方案中, 两个 R_3 基团不都是芳基, 例如任选被取代苯基; 芳烷基例如苄基; 杂芳基例如 2-呋喃基、2-噻吩基或 1,2,4-三唑; 被取代或未被取代的烷基, 例如甲基、氯甲基、二氯甲基、正丙基、正丁基、叔丁基或己基; 杂环基, 例如嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮; 或烷氧基, 例如甲氧基、戊氧基或乙氧基。

[0064] 在其中 L 表示 CH_2SCH_2 , X 表示 S, 且 Z 表示 $R_3(CO)$ 的某些实施方案中, 两个 R_3 基团不都是 $N(R_4)(R_5)$, 其中 R_4 为芳基, 例如被取代或未被取代的苯基 (例如, 苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-溴苯基或 4-硝基苯基), 且 R_5 为 H。

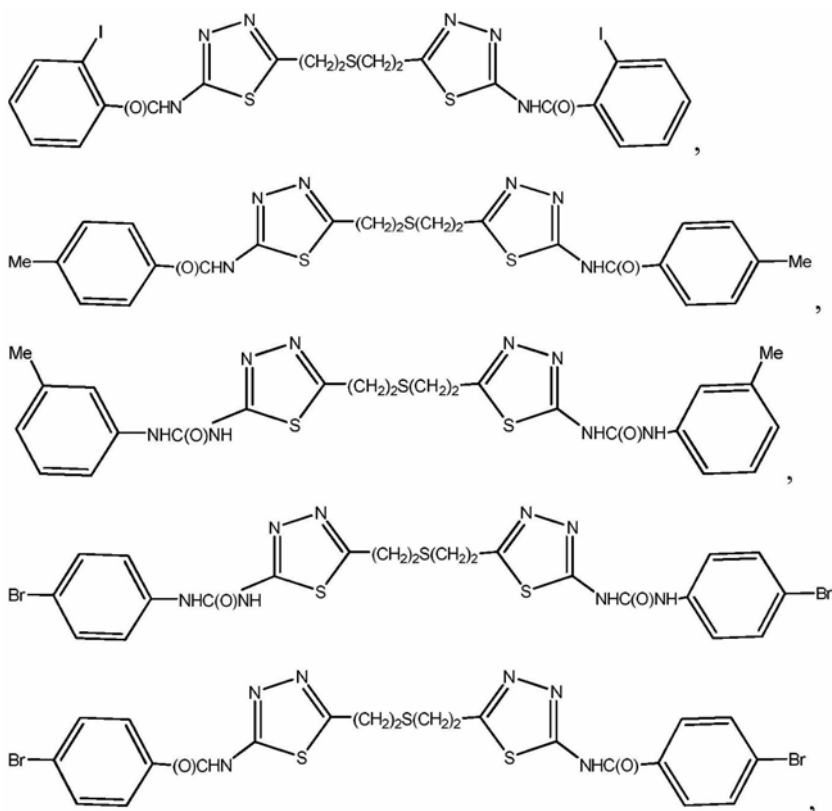
[0065] 在其中 L 表示 $CH_2CH_2CH_2$, X 表示 S, 且 Z 表示 $R_3(CO)$ 的某些实施方案中, 两个 R_3 基团不都是烷基, 例如甲基、乙基或丙基; 环烷基, 例如环己基; 或 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, 其中任何 R_8 、 R_9 和 R_{10} 与它们连接的 C 一起形成上述任一个。

[0066] 在某些实施方案中, 所述化合物并非以下之一:

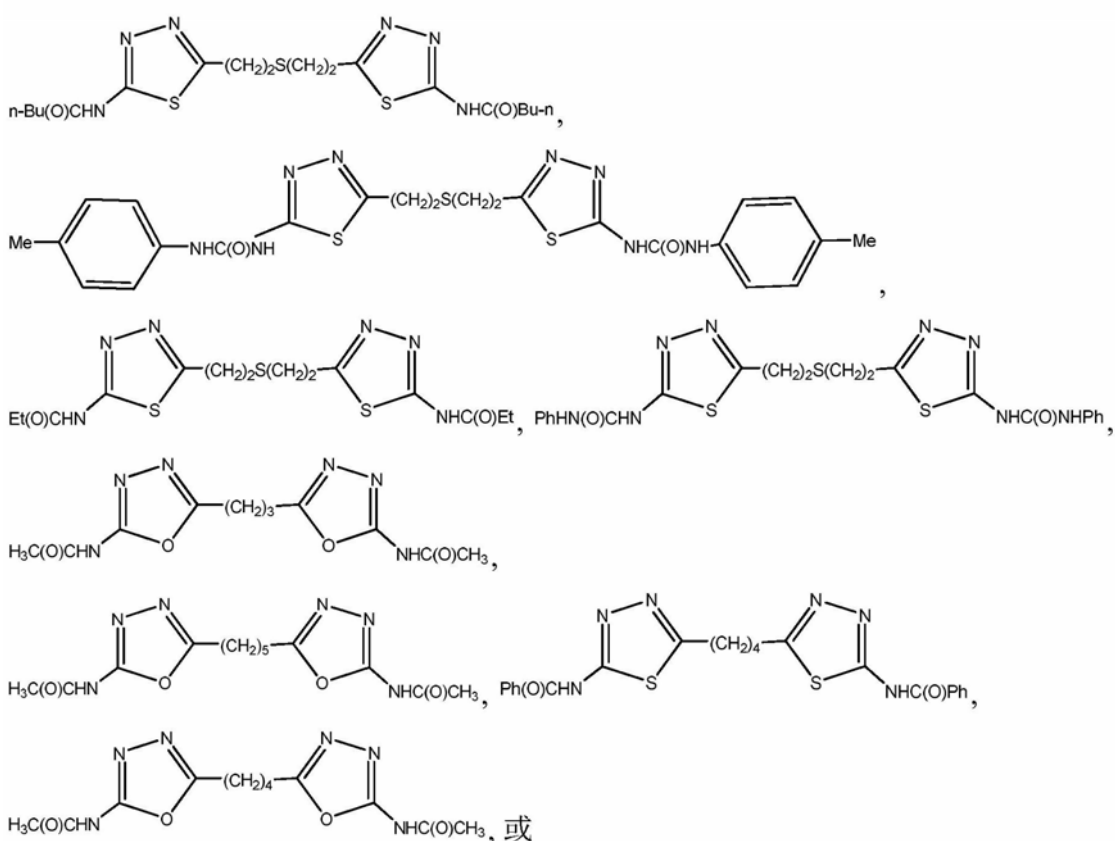




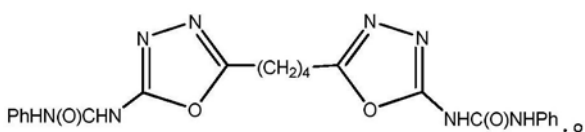
[0068]



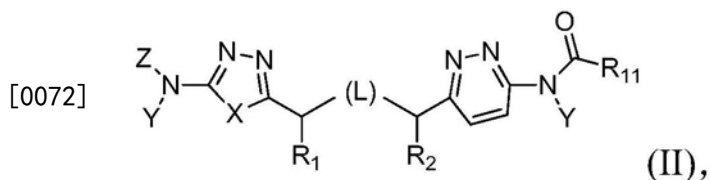
[0069]




[0070]



[0071] 在本发明的方法的其它实施方案中,所述谷氨酰胺酶抑制剂为式II的化合物,



[0073] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0074] L表示 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 或, 优选 CH_2CH_2 , 其中CH或 CH_2 单元的任何氢原子可以被烷基或烷氧基替换, NH单元的任何氢可以被烷基替换, 且 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 或 CH_2 的 CH_2 单元的任何氢原子可以被羟基替换;

[0075] X表示S、O或CH=CH,优选S或CH=CH,其中CH单元的任何氢原子可以被烷基替换;

[0076] Y每次出现独立地表示H或CH₂O (CO) R₇;

[0077] R_7 每次出现独立地表示H或被取代或未被取代的烷基、烷氧基、氨基烷基、烷基氨基烷基、杂环基烷基、芳基烷基或杂环基烷氧基；

[0078] Z表示H或R₃(CO)；

[0079] R_1 和 R_9 各自独立地表示H、烷基、烷氧基或羟基,优选H;

[0080] R_3 表示被取代或未被取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基氧基烷基或 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 、 $N(R_4)(R_5)$ 或 OR_6 ,其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成 $C(O)R_7$;

[0081] R_4 和 R_5 各自独立地表示H或被取代或未被取代的烷基、羟基烷基、酰基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基,其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成C(O) R_7 ;

[0082] R₆每次出现独立地表示被取代或未被取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基,其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成C(O)R₇;和

[0083] R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自独立地表示H或被取代或未被取代的烷基、羟基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基,或 R_8 和 R_9 与它们连接的碳一起形成碳环或杂环体系,其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成C(O) R_7 ,且其中 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少两个不是H;

[0084] R_{11} 表示被取代或未被取代的芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基或C(R_{12})(R_{13})(R_{14})、N(R_4)(R_{14})或OR₁₄,其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成C(O) R_7 ;

[0085] R_{12} 和 R_{13} 各自独立表示H或被取代或未被取代的烷基、羟基、羟基烷基、氨基、酰基、氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳

基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基,其中任何游离羟基基团可以酰基化以形成 $C(O)R_7$,且其中 R_{12} 和 R_{13} 不都是H;和

[0086] R_{14} 表示被取代或未被取代的芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基。

[0087] 在其中烷基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基被取代的某些实施方案中,它们被一个或多个取代基取代,所述取代基选自被取代或未被取代的烷基例如全氟烷基(例如,三氟甲基)、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基、芳基烷氧基、芳基氧基、芳基氧基烷基、羟基、卤素、烷氧基例如全氟烷氧基(例如,三氟甲氧基)、烷氧基烷氧基、羟基烷基、羟基烷基氨基、羟基烷氧基、氨基、氨基烷基、烷基氨基、氨基烷基烷氧基、氨基烷氧基、酰基氨基、酰基氨基烷基例如全氟酰基氨基烷基(例如,三氟甲基酰基氨基烷基)、酰基氧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环基烷氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、杂芳基氧基、杂芳基氧基烷基、杂环基氨基烷基、杂环基氨基烷氧基、酰氨基、酰氨基烷基、脒、亚胺、氧代、羰基(例如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基包括全氟酰基(例如, $C(O)CF_3$))、羰基烷基(例如羧基烷基、烷氧基羰基烷基、甲酰基烷基或酰基烷基包括全氟酰基烷基(例如,-烷基 $C(O)CF_3$))、氨基甲酸酯(carbamate)、氨基甲酸酯烷基(carbamatealkyl)、脲、脲烷基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、砒、磺酰胺、磺酰胺烷基、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫代羰基(例如硫代酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯或亚膦酸酯。

[0088] 在某些实施方案中, R_{11} 表示被取代或未被取代的芳基烷基,例如被取代或未被取代的苄基。

[0089] 在某些实施方案中,L表示 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 或 CH_2NHCH_2 ,其中 CH_2 单元的任何氢原子可以被烷基或烷氧基替换,且 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 或 CH_2 的 CH_2 单元的任何氢原子可以被羟基替换。在某些实施方案中,L表示 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2S 或 SCH_2 ,优选 CH_2CH_2 。在某些实施方案中,L不是 CH_2SCH_2 。

[0090] 在某些实施方案中,各个Y表示H。在其它实施方案中,至少一个Y为 $CH_2O(CO)R_7$ 。

[0091] 在某些实施方案中,X表示S或 $CH=CH$ 。在某些实施方案中,X表示S。

[0092] 在某些实施方案中, R_1 和 R_2 各自表示H。

[0093] 在某些实施方案中,Z表示 $R_3(CO)$ 。在其中Z为 $R_3(CO)$ 的某些实施方案中, R_3 和 R_{11} 不相同(例如,式I的化合物不对称)。

[0094] 在某些实施方案中,Z表示 $R_3(CO)$ 且 R_3 表示芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基。在某些实施方案中,Z表示 $R_3(CO)$ 且 R_3 表示 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$,其中 R_8 表示芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳烷基,例如芳基、芳基烷基或杂芳基, R_9 表示H,且 R_{10} 表示羟基、羟基烷基、烷氧基或烷氧基烷基,例如羟基、羟基烷基或烷氧基。在某些实施方案中,Z表示 $R_3(CO)$ 且 R_3 表示杂芳基烷基。

[0095] 在某些实施方案中,L表示 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2S 或 SCH_2 ,例如 CH_2CH_2 ,Y表示H,X表示S,Z表示 $R_3(CO)$, R_1 和 R_2 各自表示H, R_3 表示芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基,且 R_{11} 表示芳基烷基。在某些这样的实施方案中, R_3 表示杂芳基烷基。

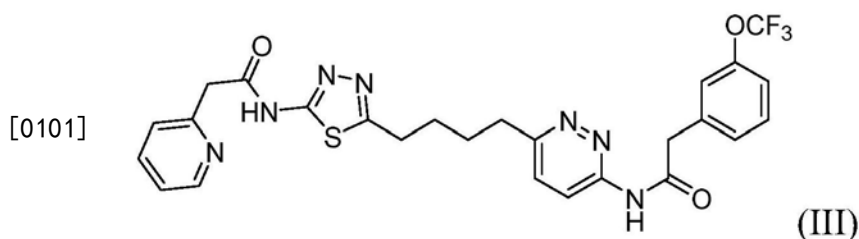
[0096] 在某些实施方案中, L表示 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2S 或 SCH_2 , 例如 CH_2CH_2 , Y表示H, X表示S, Z表示 $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 和 R_2 各自表示H, 且 R_3 表示 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, 其中 R_8 表示芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳烷基, 例如芳基、芳基烷基或杂芳基, R_9 表示H, 且 R_{10} 表示羟基、羟基烷基、烷氧基或烷氧基烷基, 例如羟基、羟基烷基或烷氧基, 且 R_{11} 表示芳基烷基。在某些这样的实施方案中, R_8 表示杂芳基。

[0097] 在某些实施方案中, L表示 CH_2CH_2 , Y表示H, X表示S或 $\text{CH}=\text{CH}$, 例如S, Z表示 $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 和 R_2 各自表示H, R_3 表示被取代或未被取代的芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基, 且 R_{11} 表示芳基烷基。在某些这样的实施方案中, R_3 表示杂芳基烷基。

[0098] 在某些实施方案中, L表示 CH_2CH_2 , Y表示H, X表示S, Z表示 $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 和 R_2 各自表示H, R_3 表示 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, 其中 R_8 表示芳基、芳基烷基或杂芳基, R_9 表示H, 且 R_{10} 表示羟基、羟基烷基或烷氧基, 且 R_{11} 表示芳基烷基。在某些这样的实施方案中, R_8 表示芳基且 R_{10} 表示羟基烷基。在其它实施方案中, R_8 表示杂芳基。

[0099] 在某些实施方案中, 所述化合物选自美国专利号8,604,016或美国专利申请公开号2014/0194421中描述的化合物中的任一个, 这两个专利的内容通过引用结合到本文中。

[0100] 在本文中所述方法的某些实施方案中, 所述谷氨酰胺酶抑制剂为具有式(III)的结构的化合物:

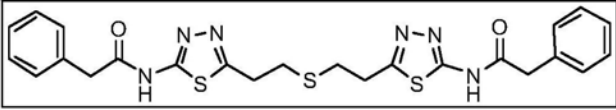
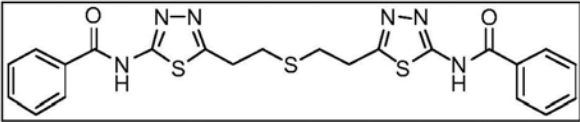
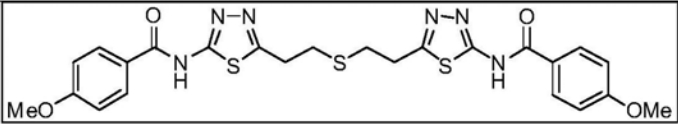
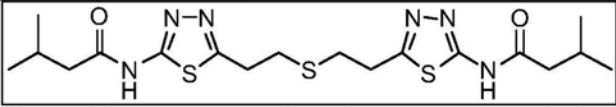
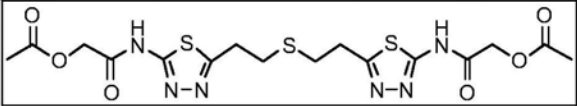


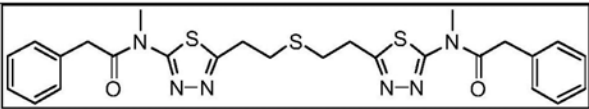
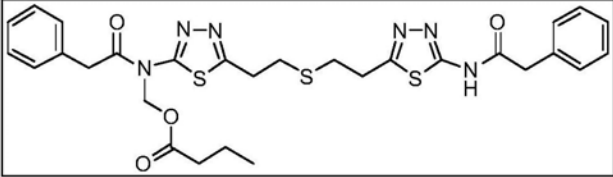
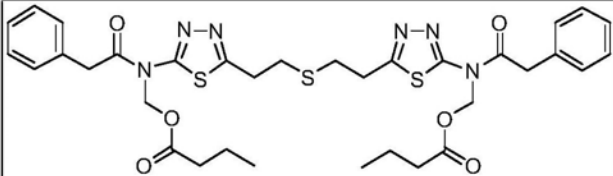
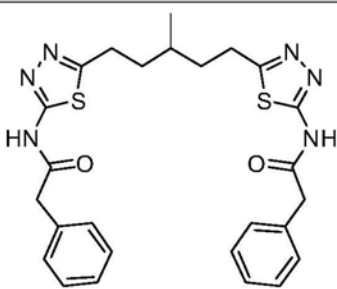
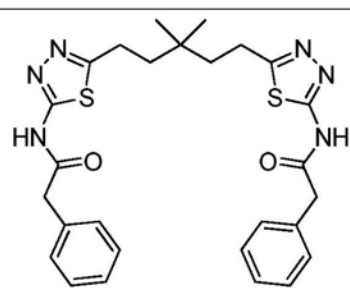
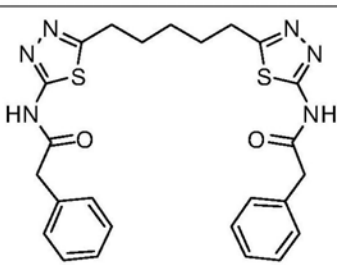
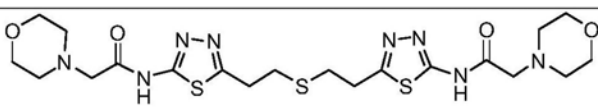
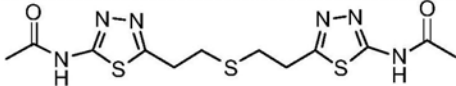
[0102] 或其药学上可接受的盐。式(III)的化合物在本文中或者称为CB-839或化合物670。

[0103] 在本文所述的治疗肺癌的方法的某些实施方案中, 所述谷氨酰胺酶抑制剂是选自表1中公开的任何化合物的化合物。

[0104] 表1. 所选的式I的化合物

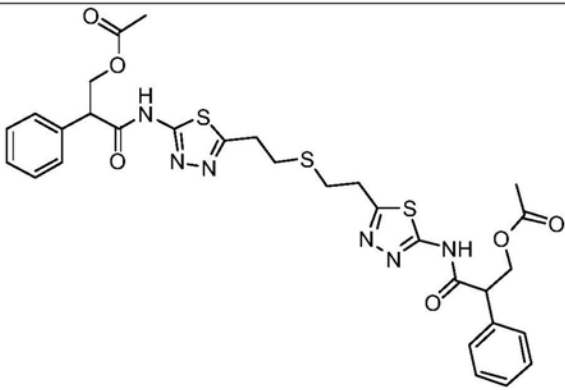
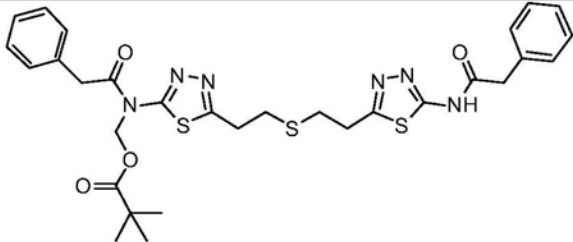
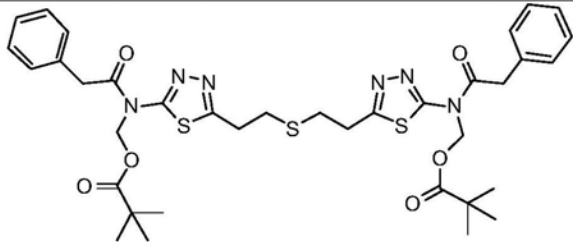
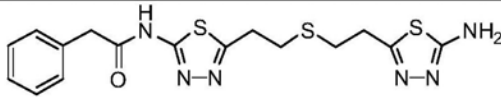
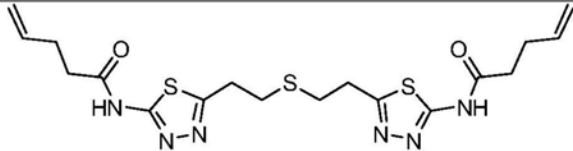
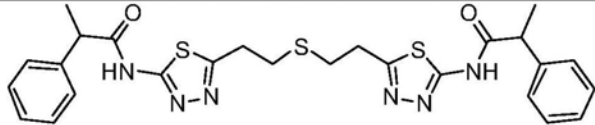
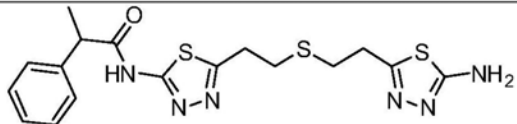
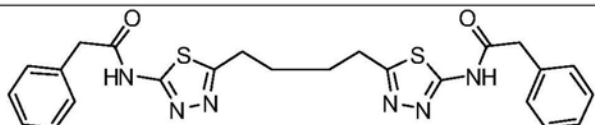
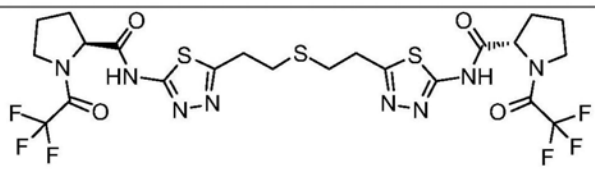
[0105]

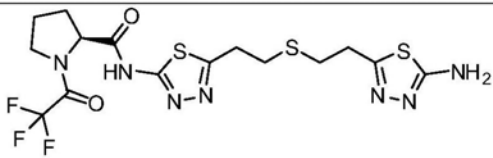
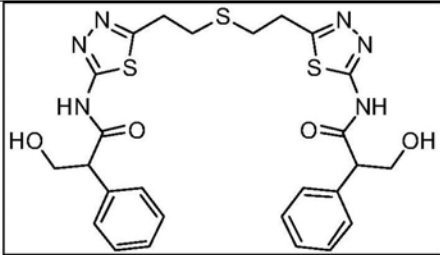
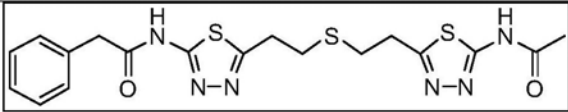
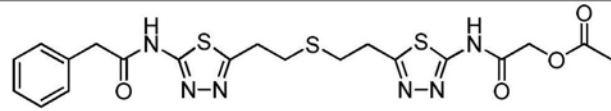
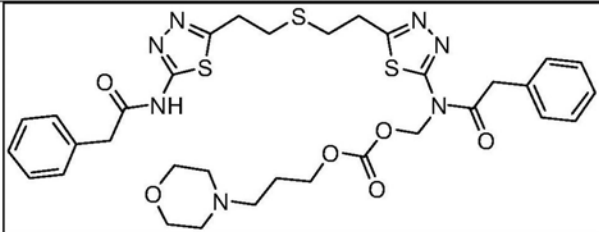
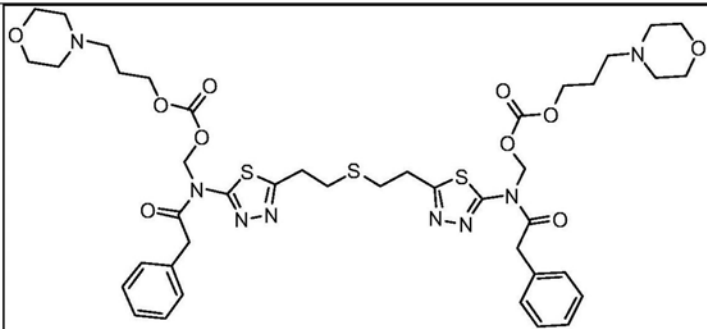
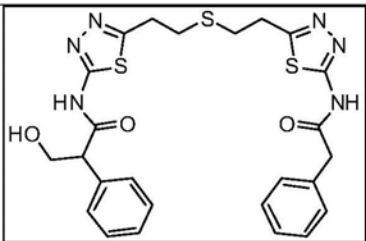
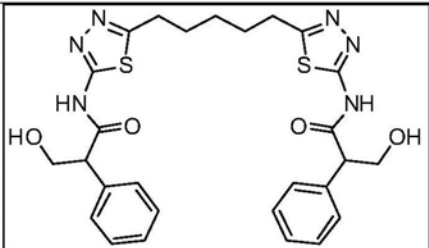
化合物 ID	结构
1	
2	
3	
4	
5	

6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

[0106]

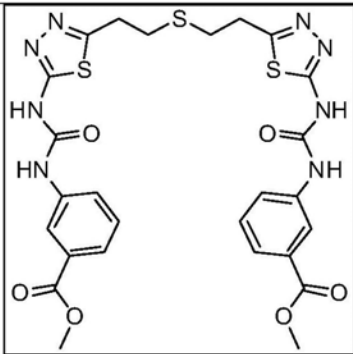
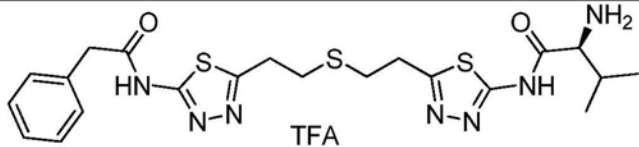
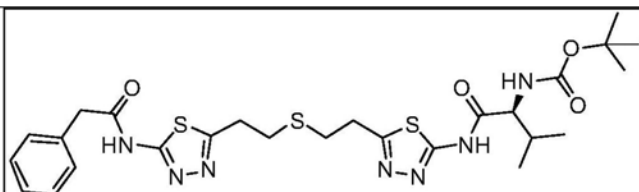
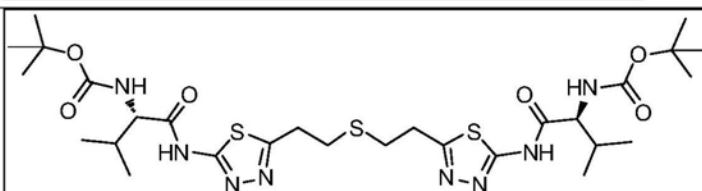
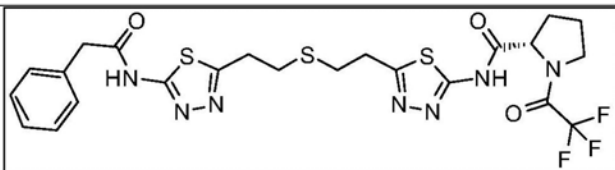
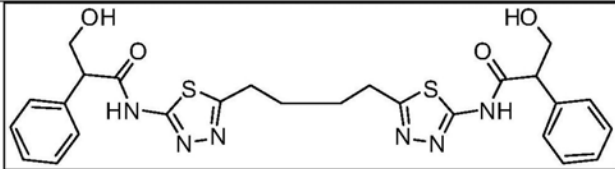
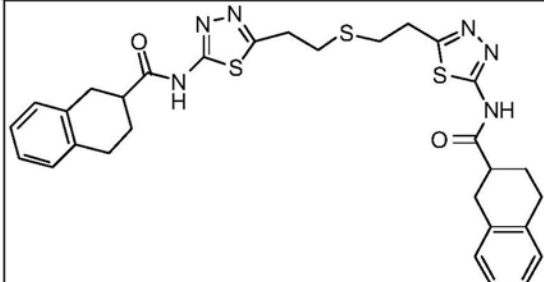
[0107]

14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

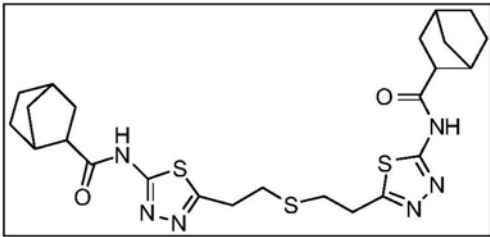
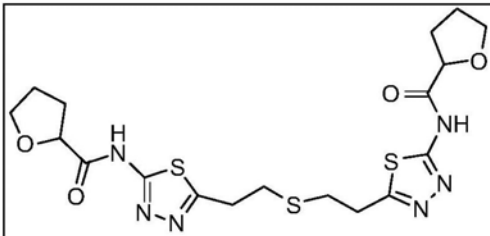
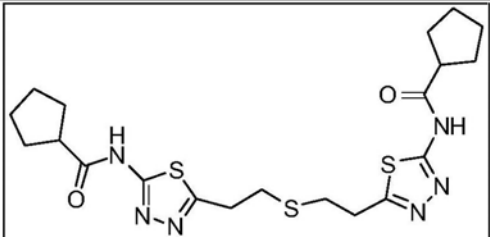
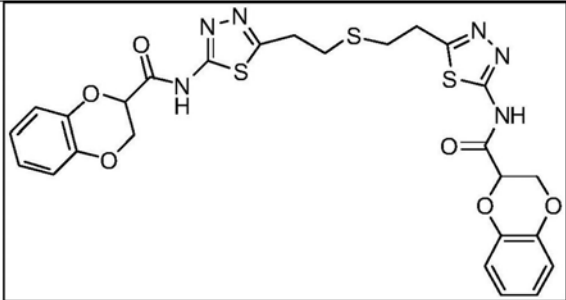
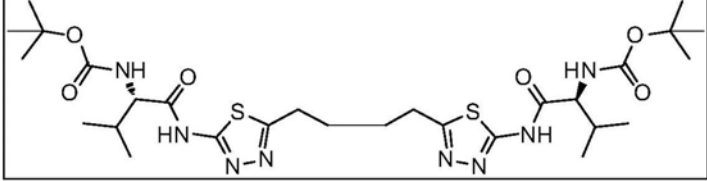
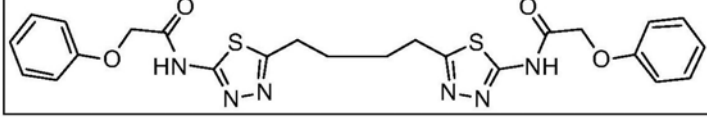
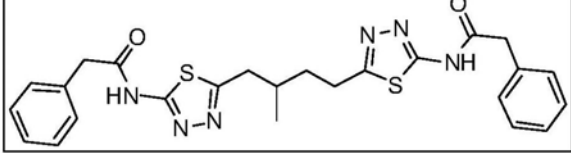
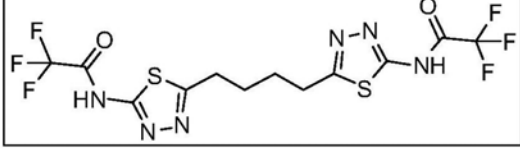
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

[0108]

[0109]

31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

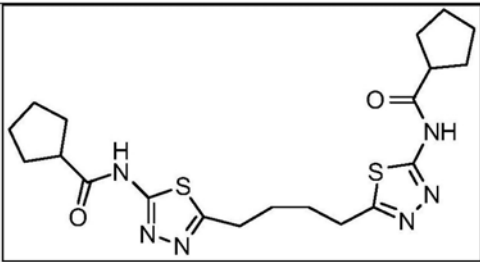
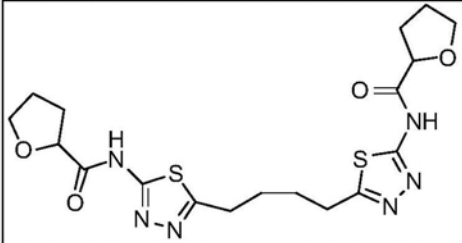
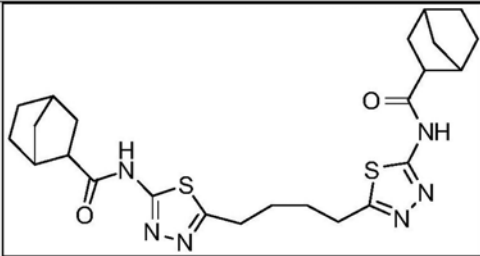
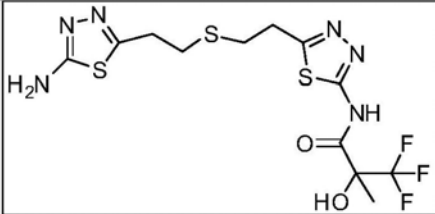
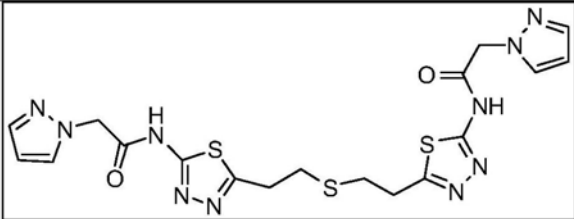
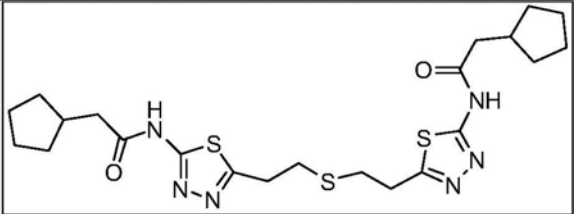
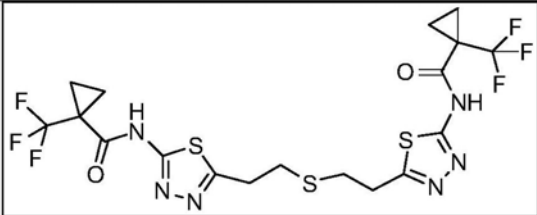
[0110]

38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

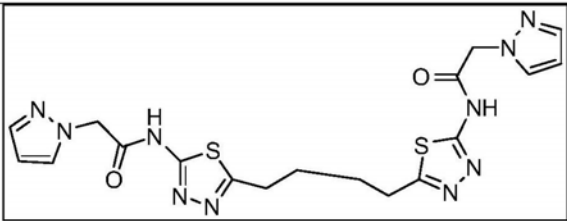
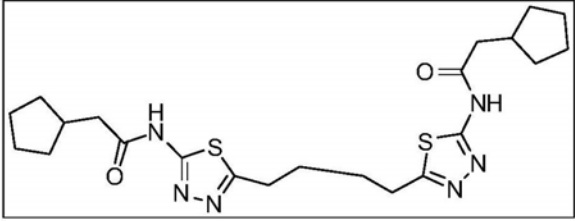
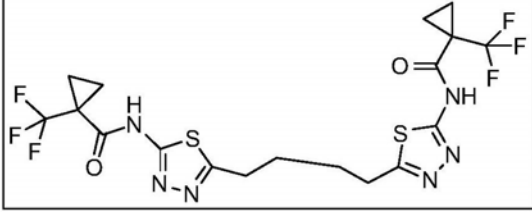
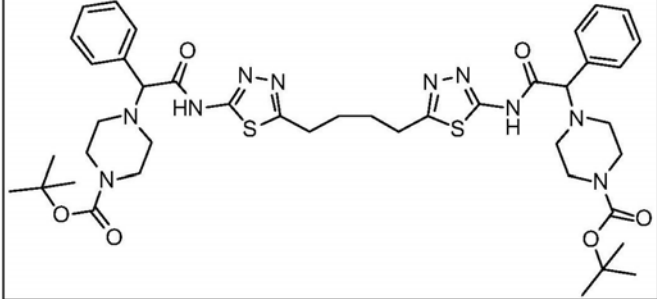
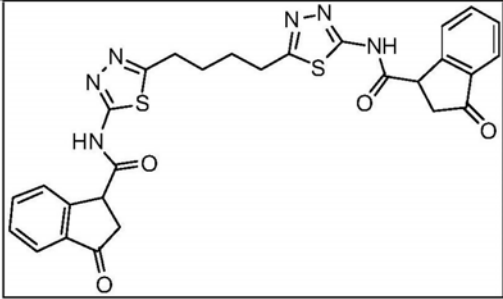
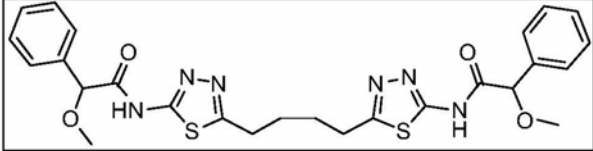
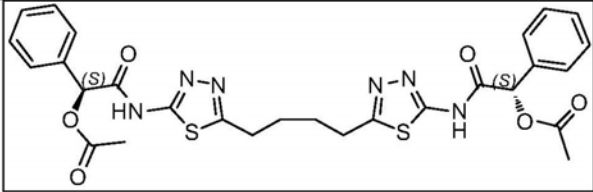
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

[0111]

[0112]

53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

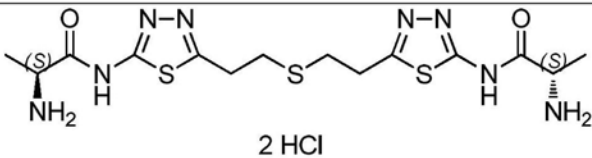
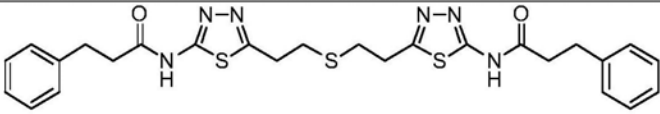
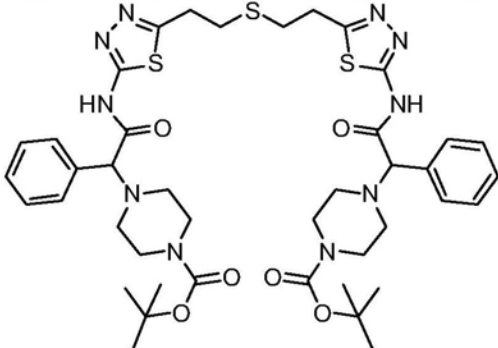
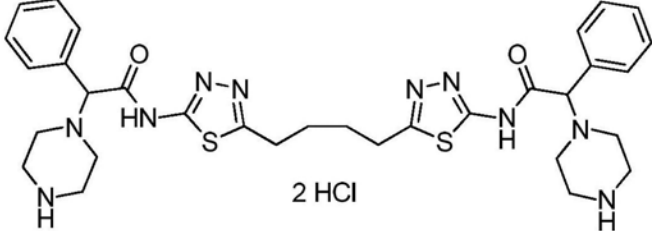
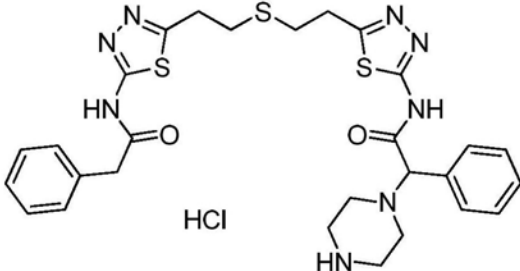
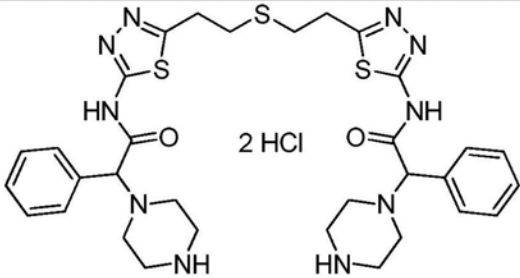
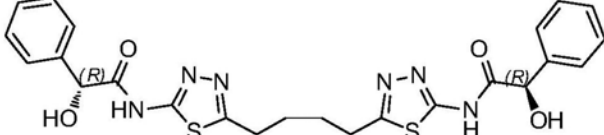
[0113]

60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	

[0114]

67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

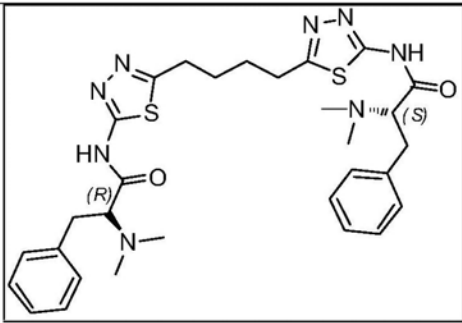
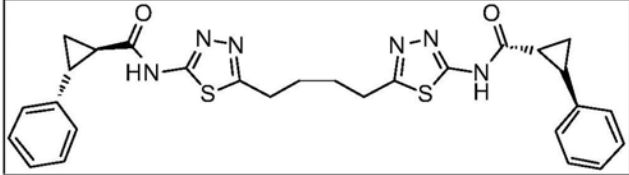
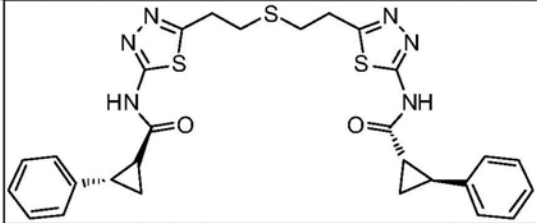
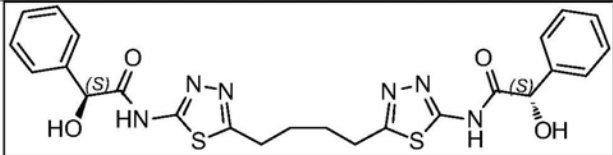
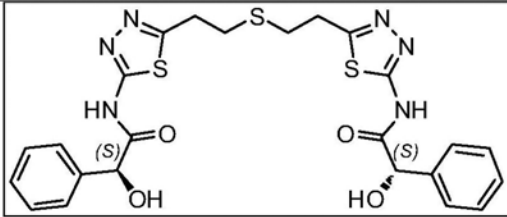
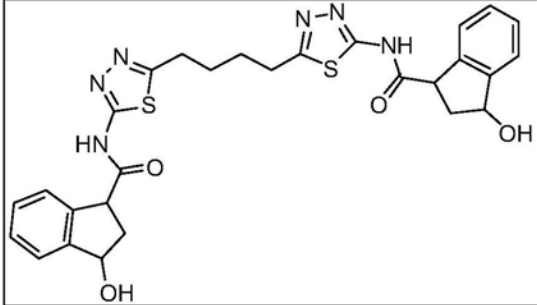
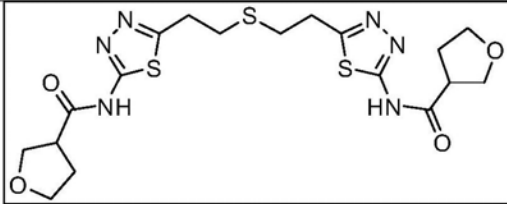
[0115]

74	 2 HCl
75	
76	 2 HCl
77	 2 HCl
78	 HCl
79	 2 HCl
80	

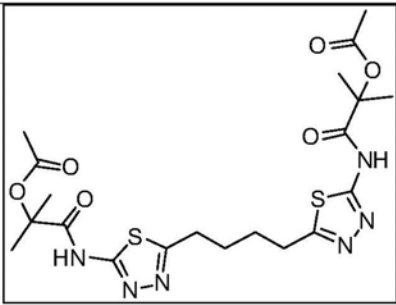
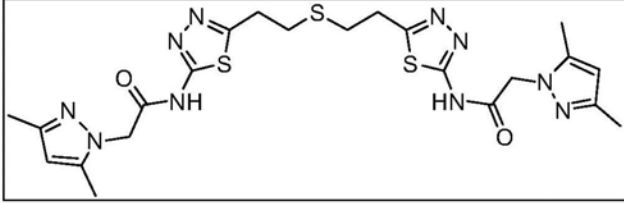
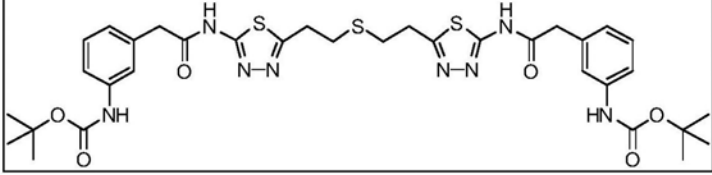
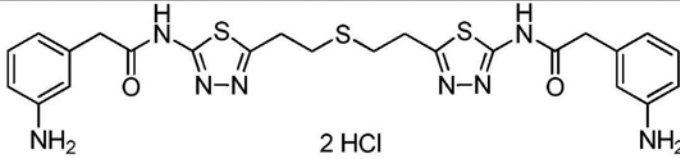
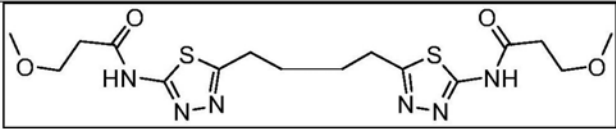
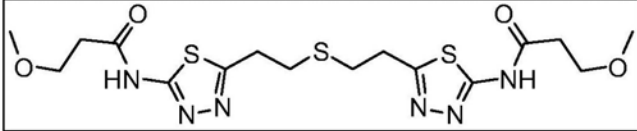
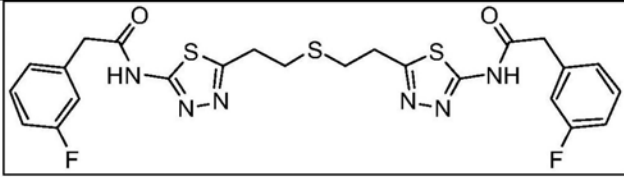
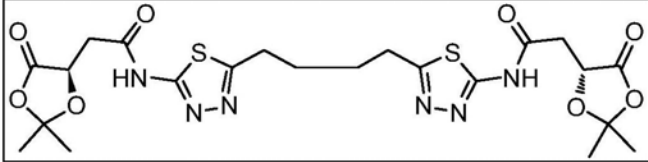
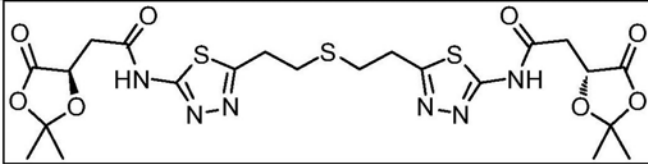
[0116]

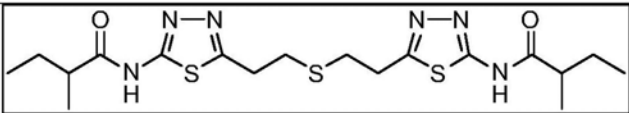

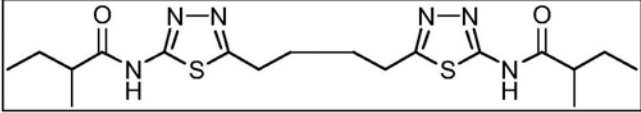
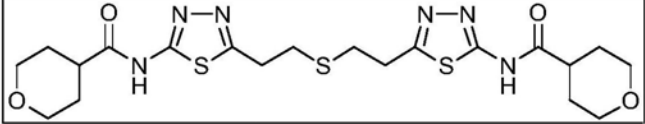
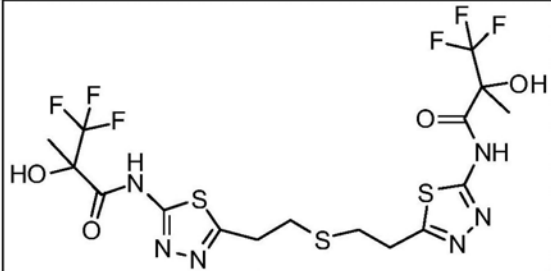
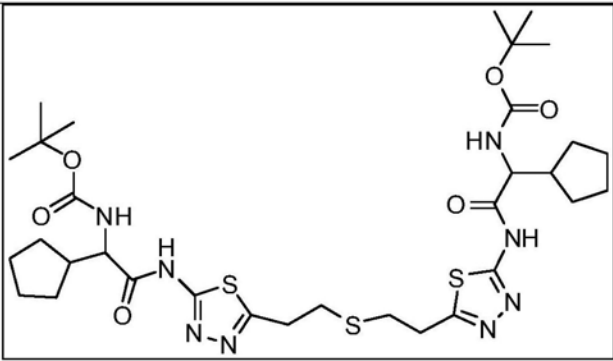
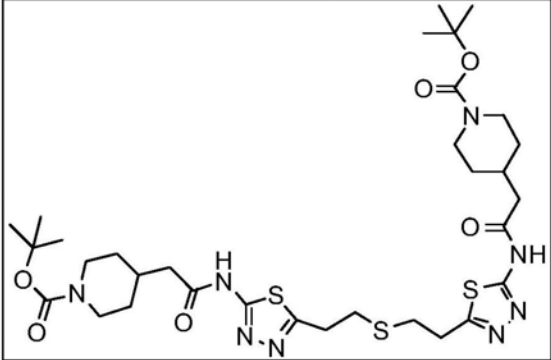
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

[0117]

89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	

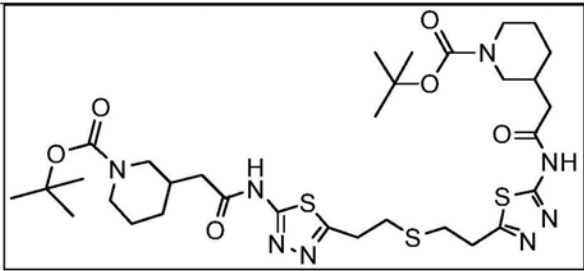
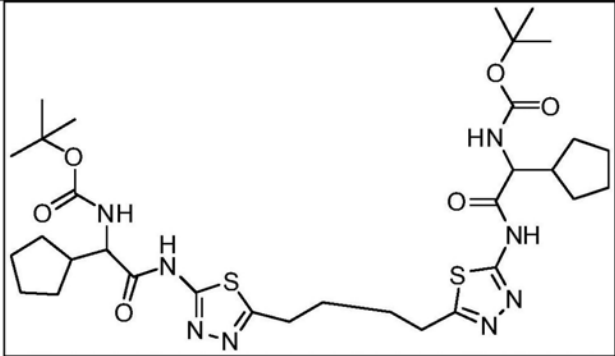
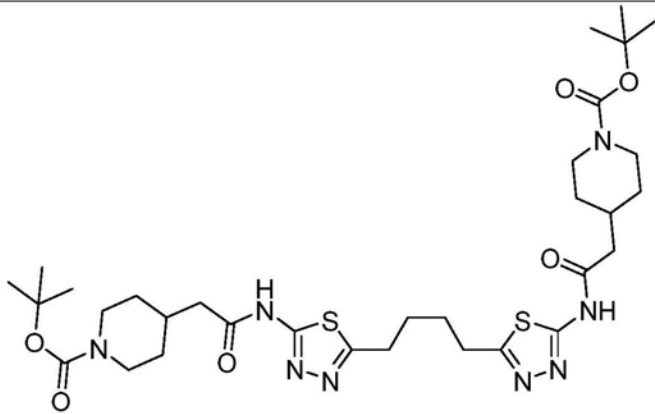
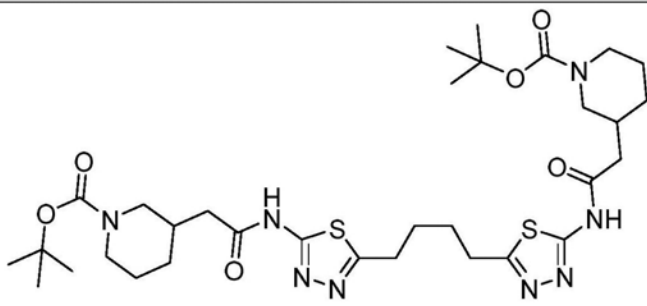
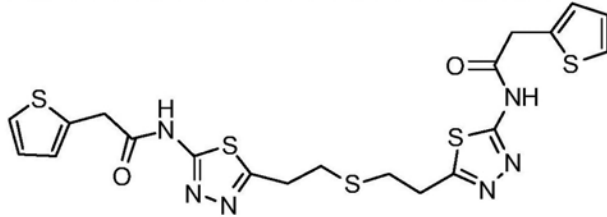
[0118]

96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	

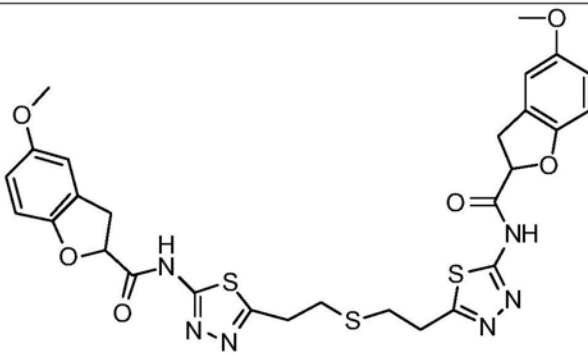
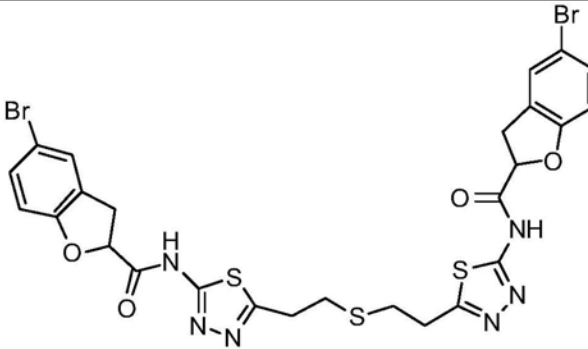
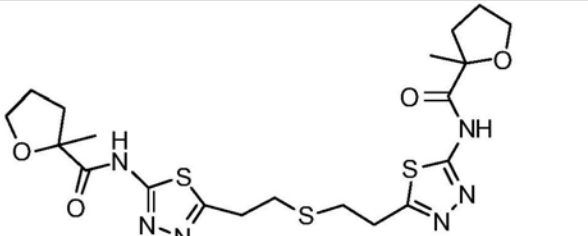
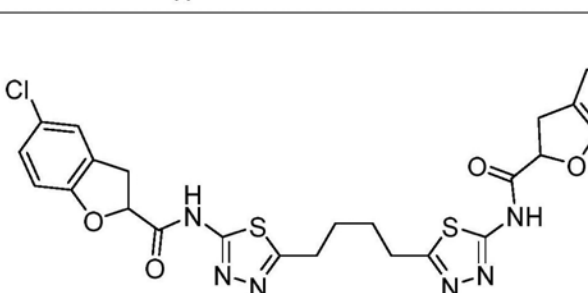
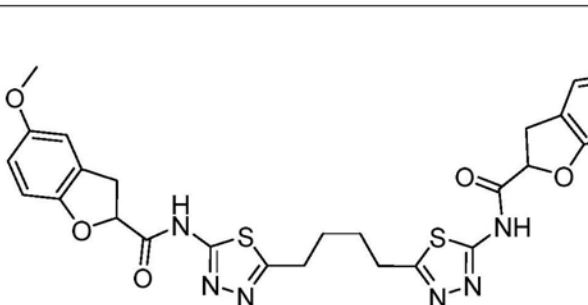
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	

[0119]

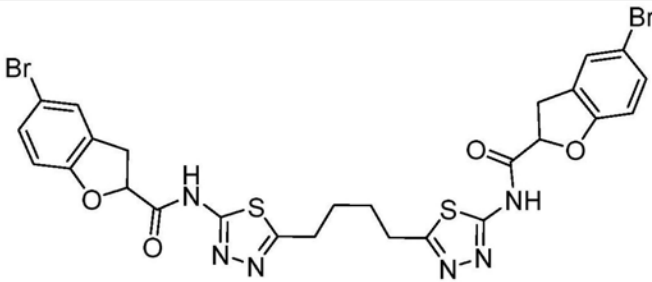
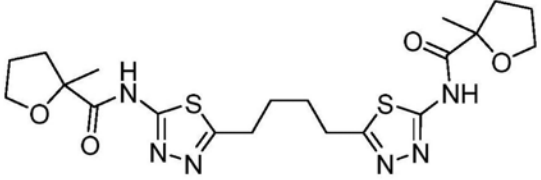
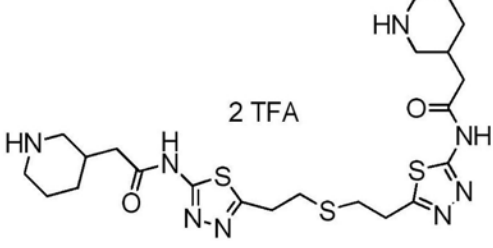
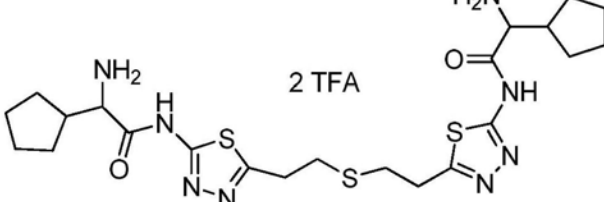
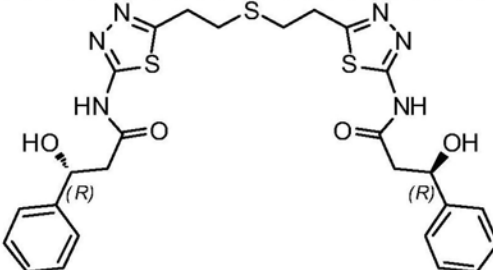
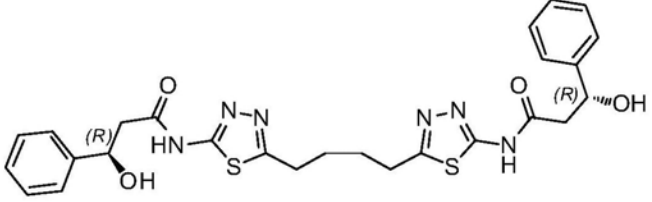
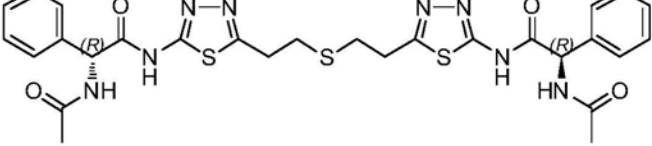
[0120]

112	
113	
114	
115	
116	

[0121]

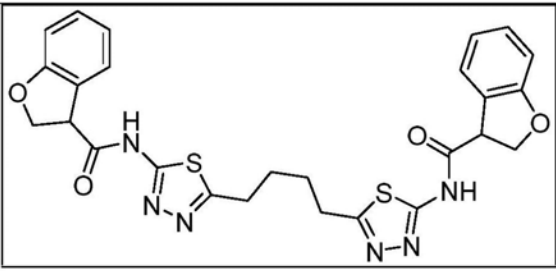
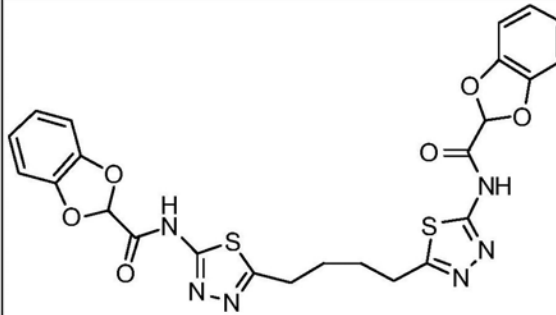
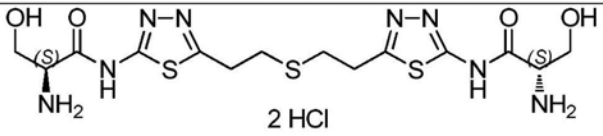
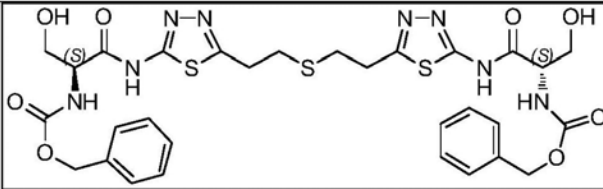
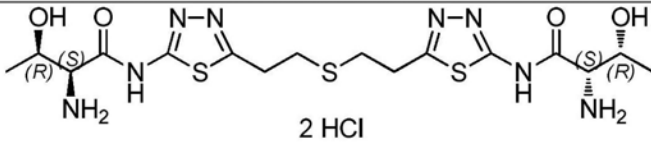
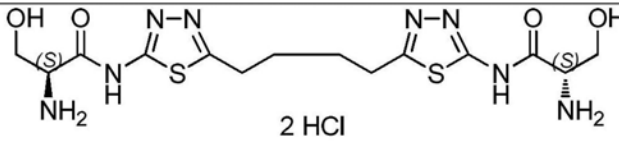
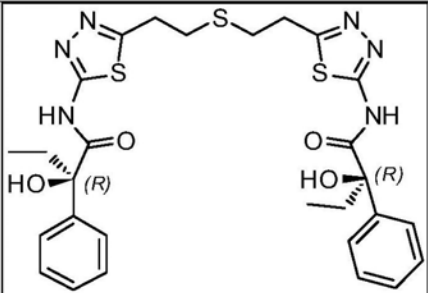
117	
118	
119	
120	
121	

[0122]

122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

[0123]

129	<p>2 HCO₂H</p>
130	<p>2 TFA</p>
131	<p>2 TFA</p>
132	<p>2 HCl</p>
133	
134	

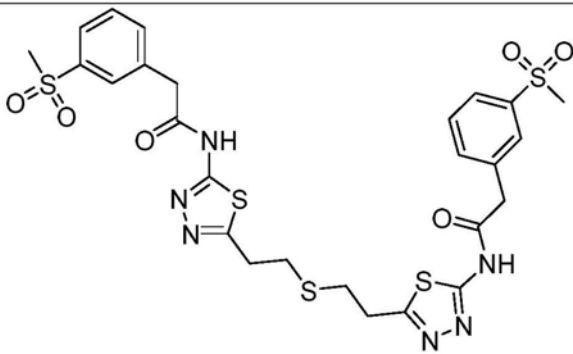
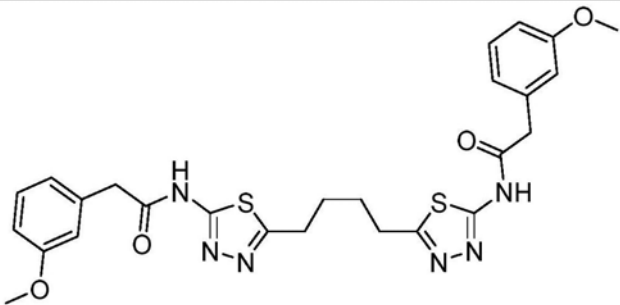
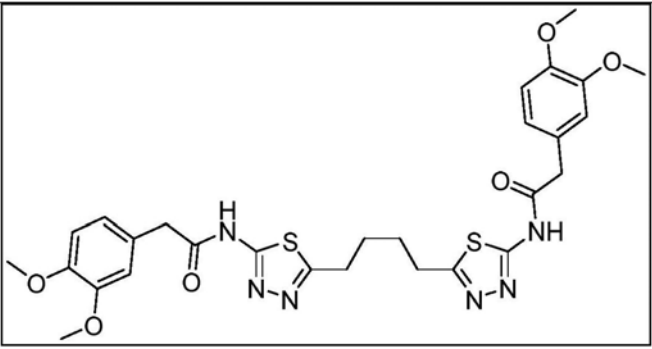
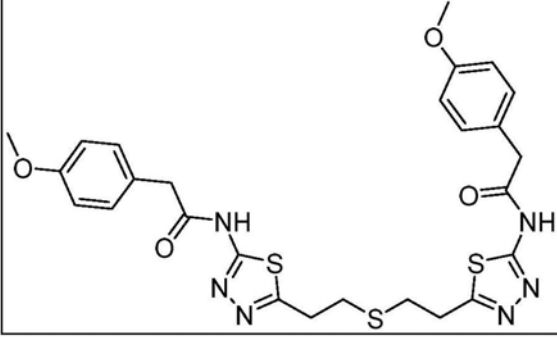
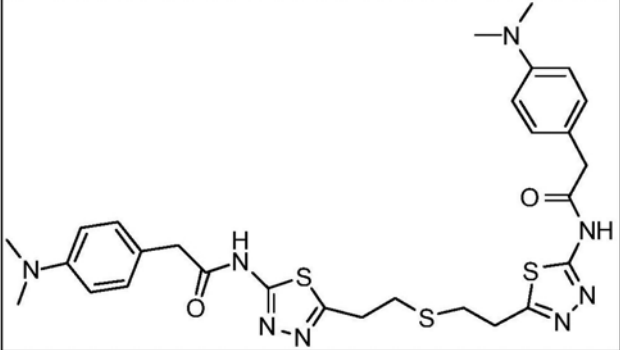
135	
136	
137	
[0124] 138	
139	
140	
141	

[0125]

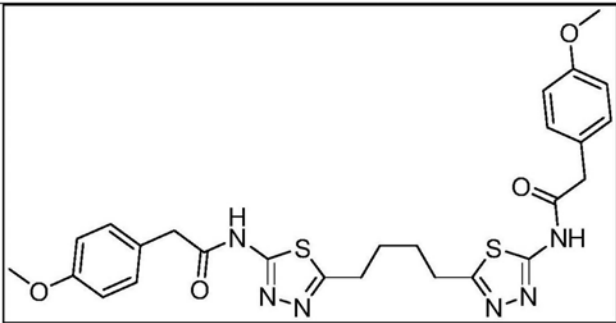
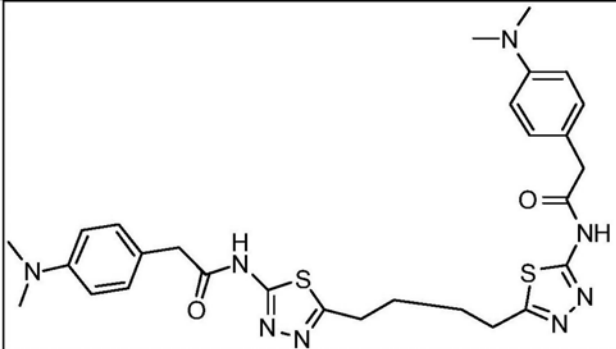
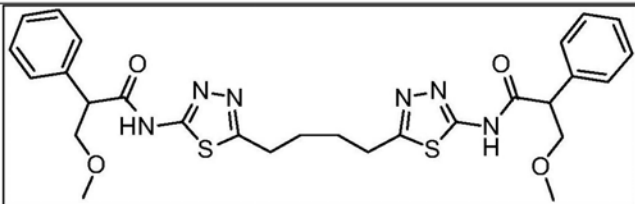
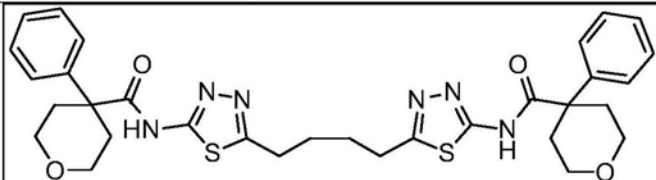
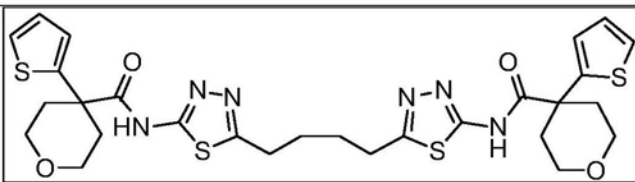
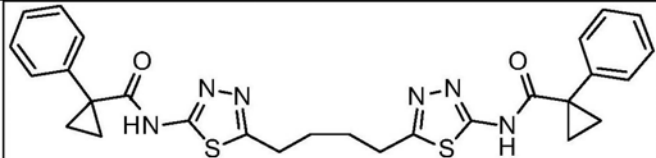
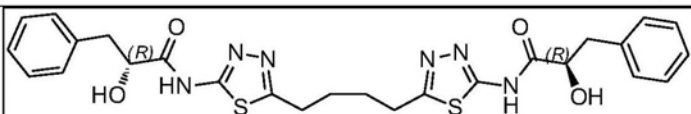
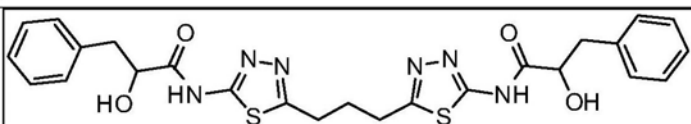
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	

151	
152	
153	
154	
[0126] 155	
156	
157	

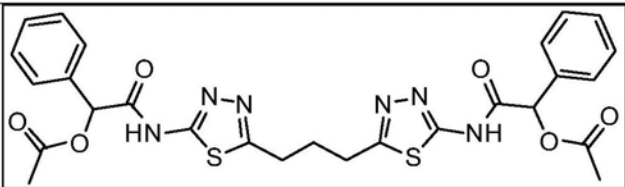
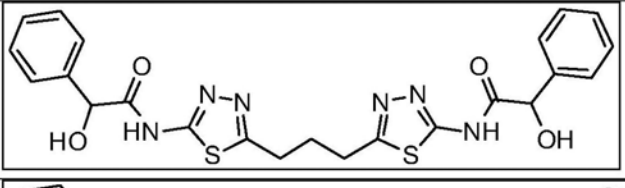
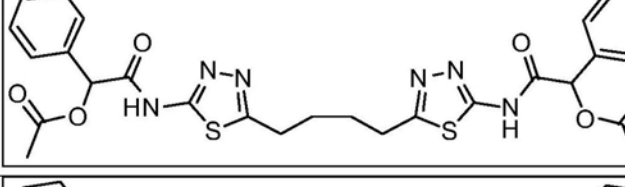
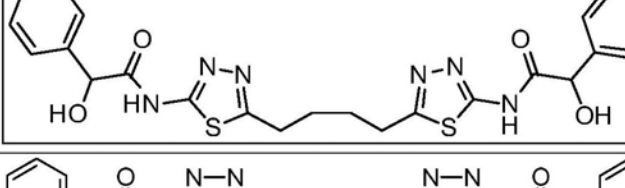
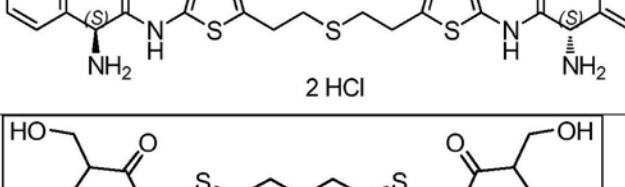
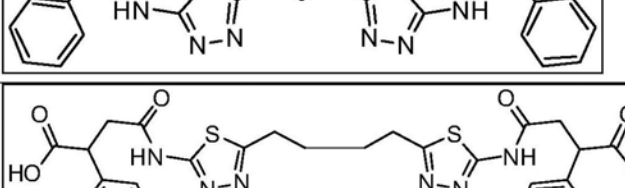
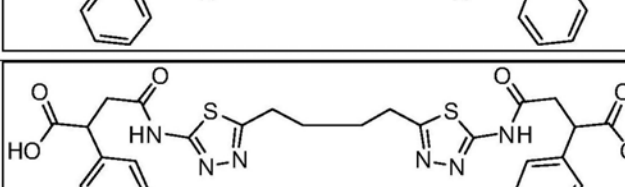
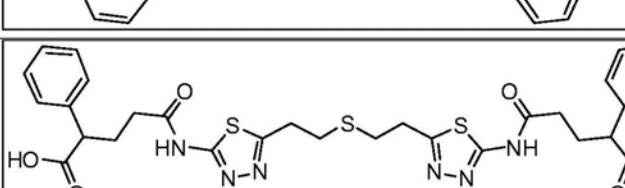

[0127]

158	
159	
160	
161	
162	

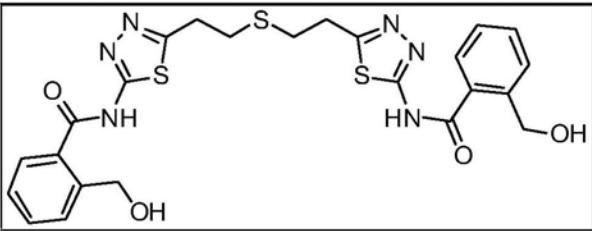
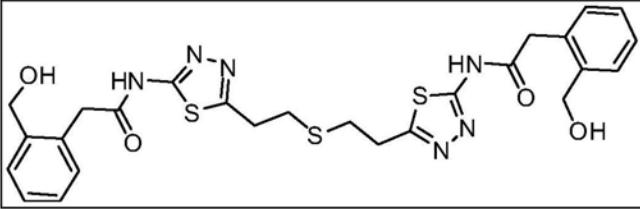
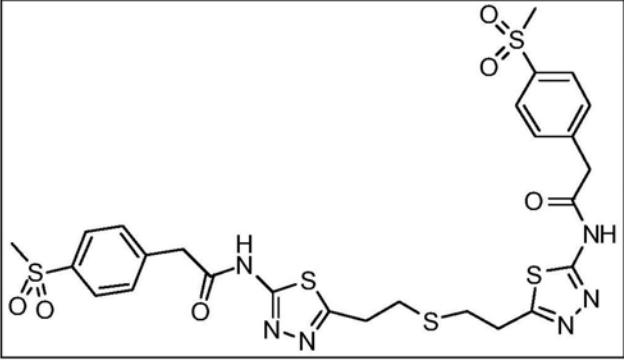
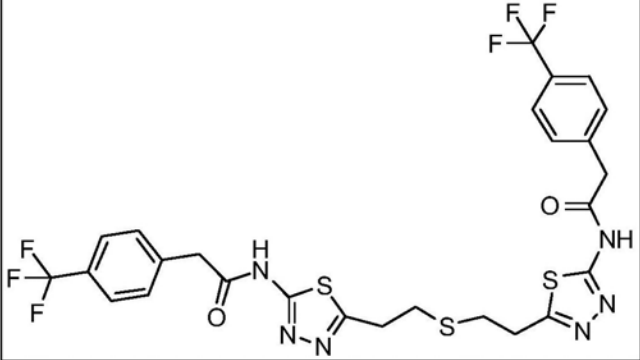
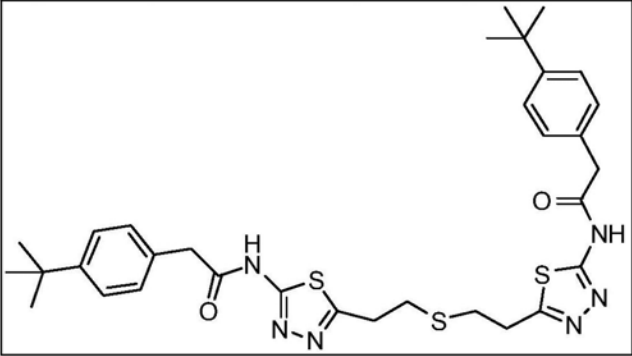
[0128]

163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	

[0129]

171	
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	

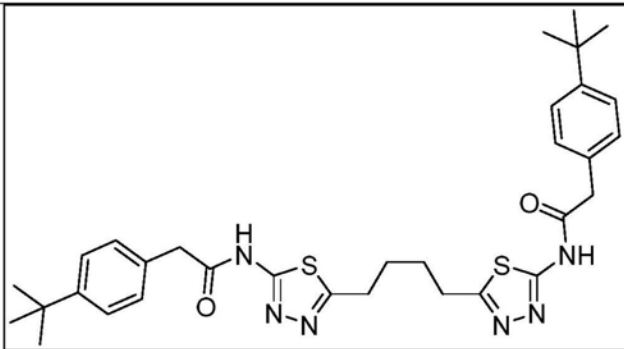
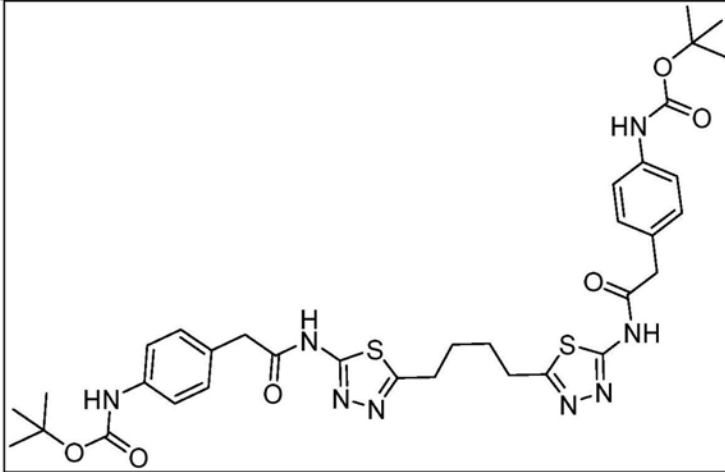
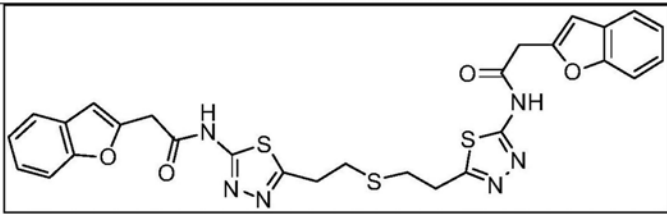
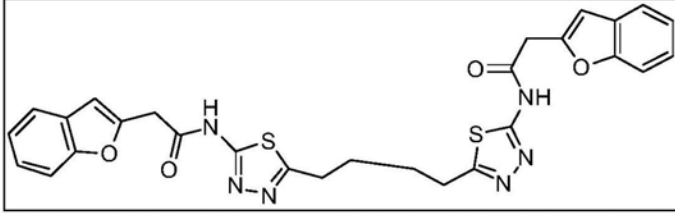
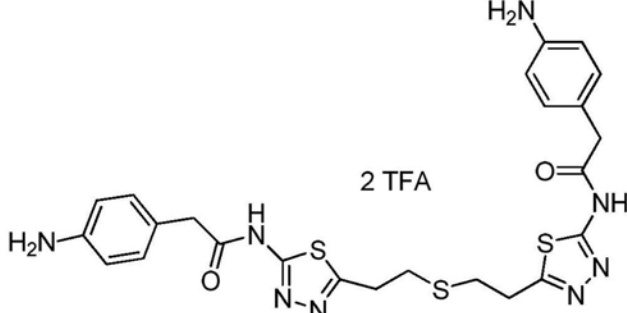
[0130]

180	
181	
182	
183	
184	

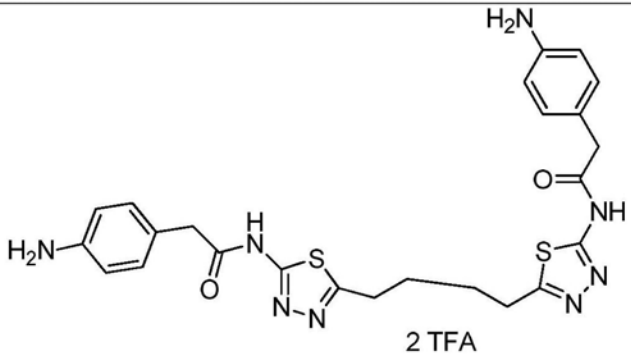
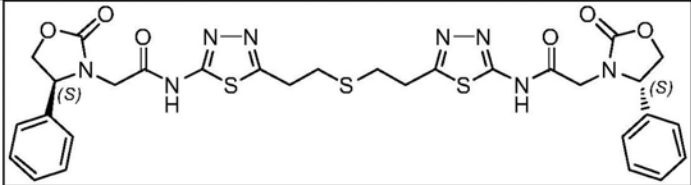
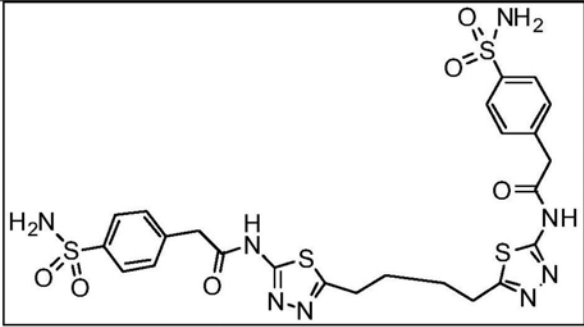
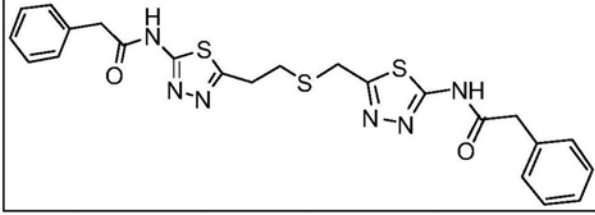
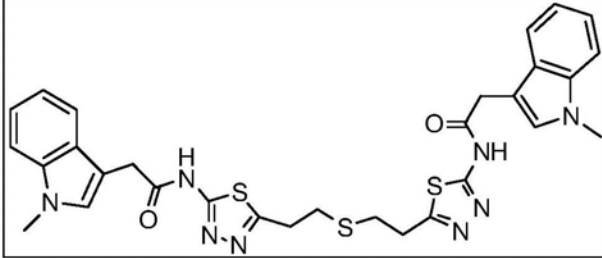
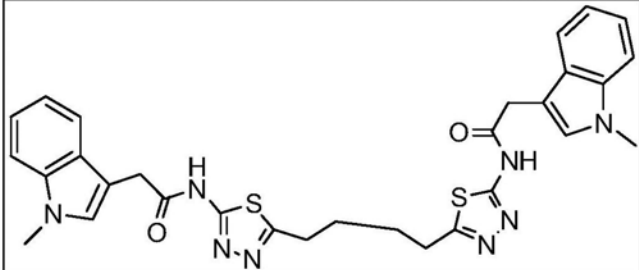
[illegible]

[0131]

[0132]

191	
192	
193	
194	
195	

[0133]

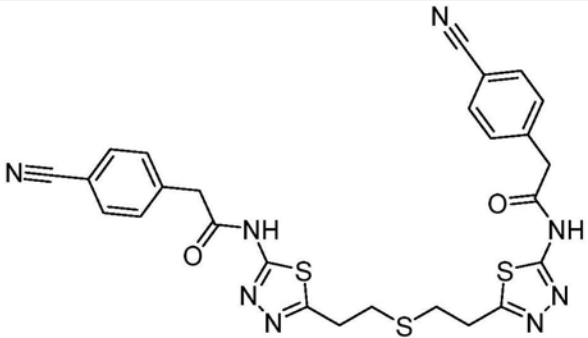
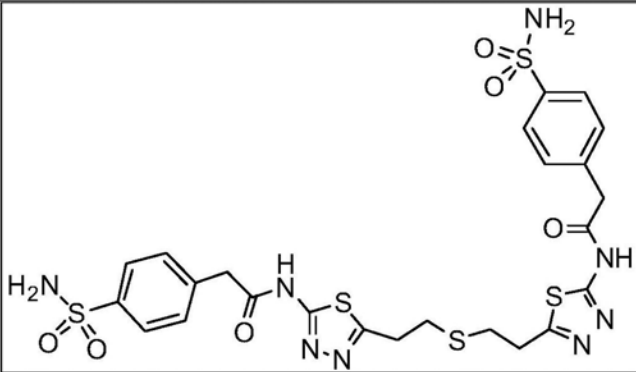
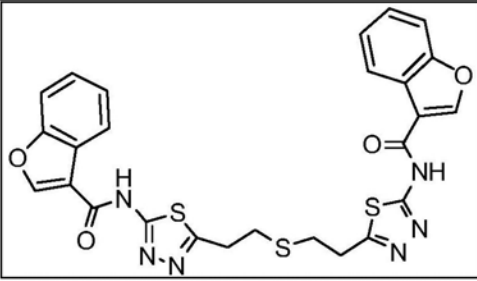
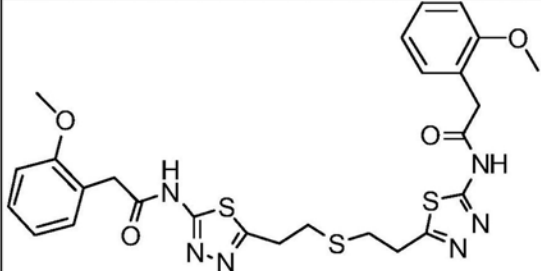
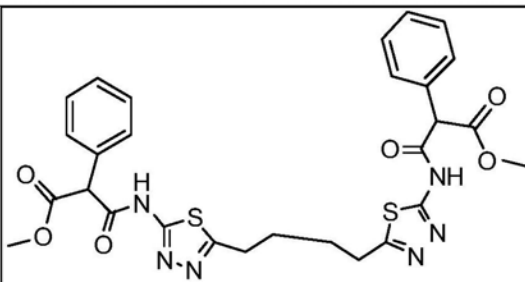
196	 <p>2 TFA</p>
197	
198	
199	
200	
201	

202	
203	
204	
205	
206	
207	

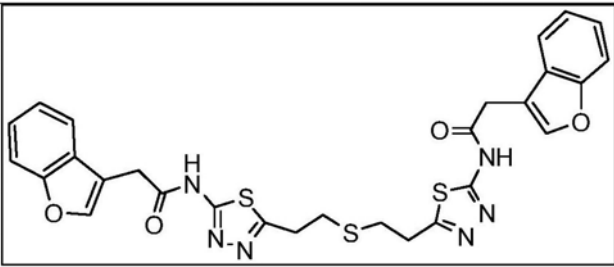
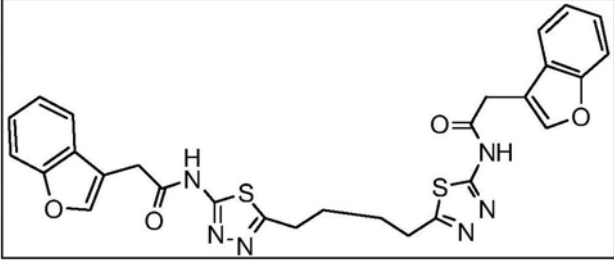
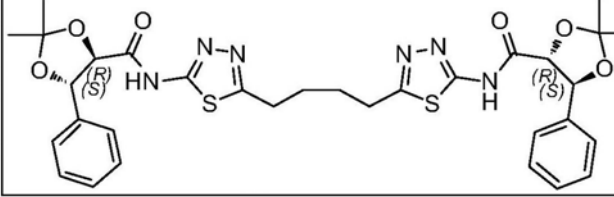
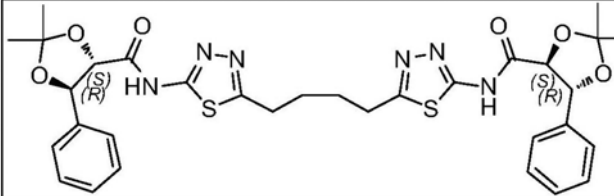
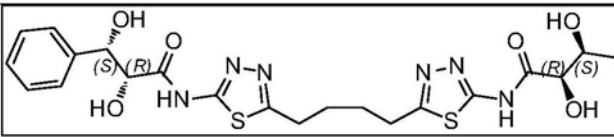
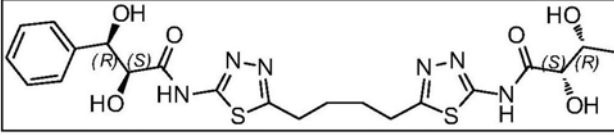
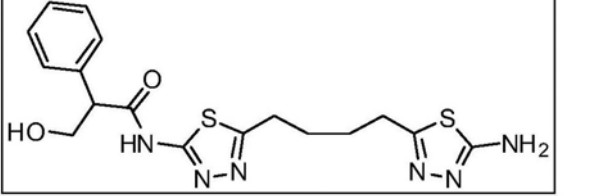
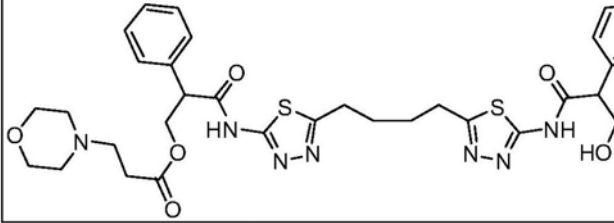
[0134]

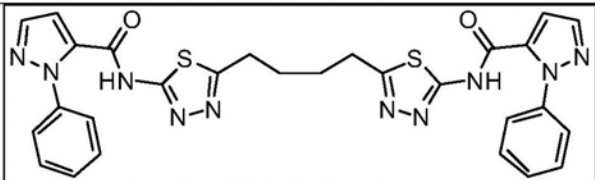
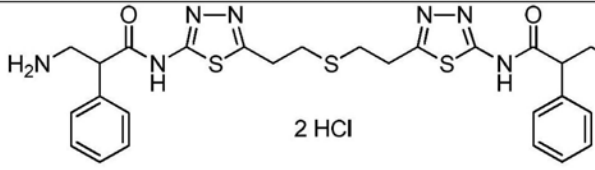
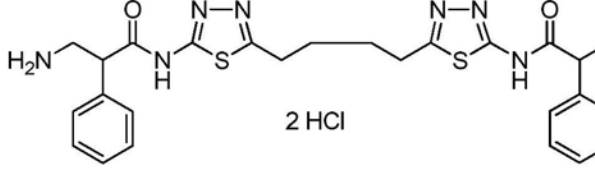
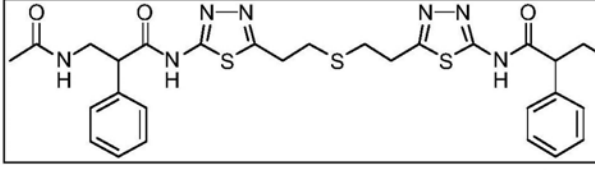
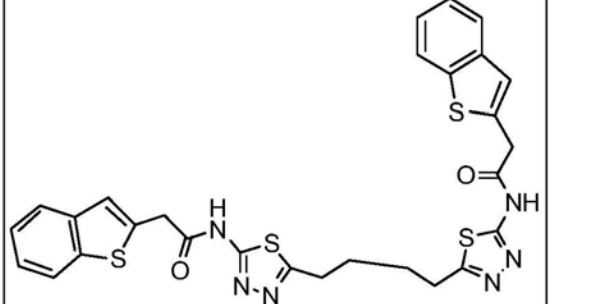
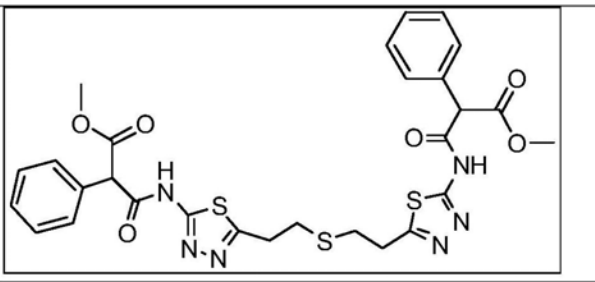
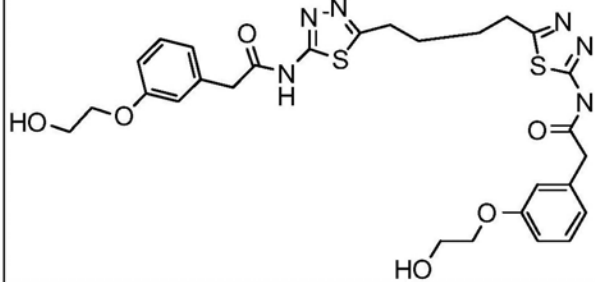
208	
209	
210	
211	
[0135] 212	
213	
214	
215	

[0136]

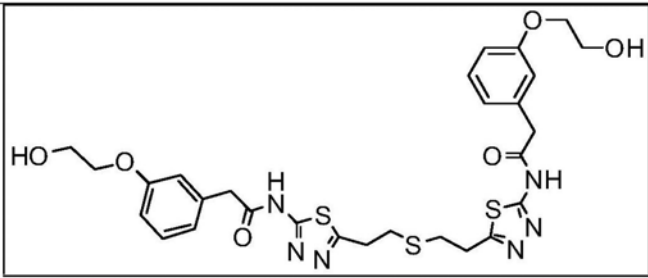
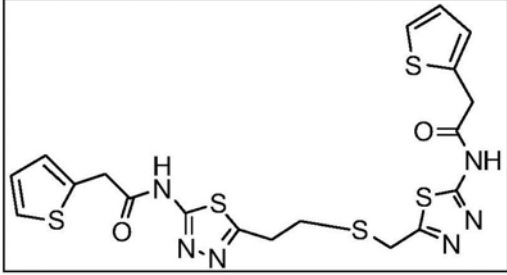
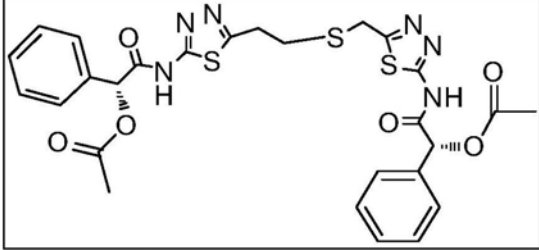
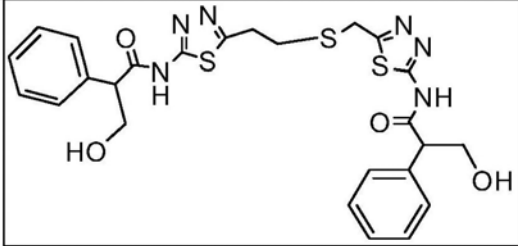
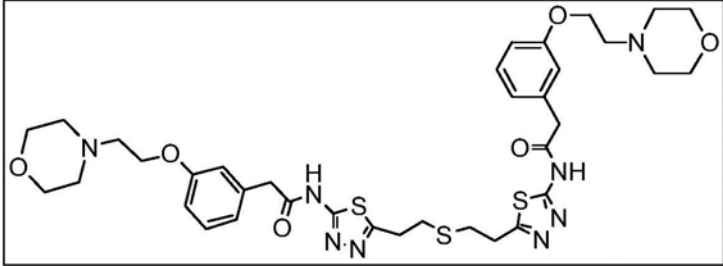
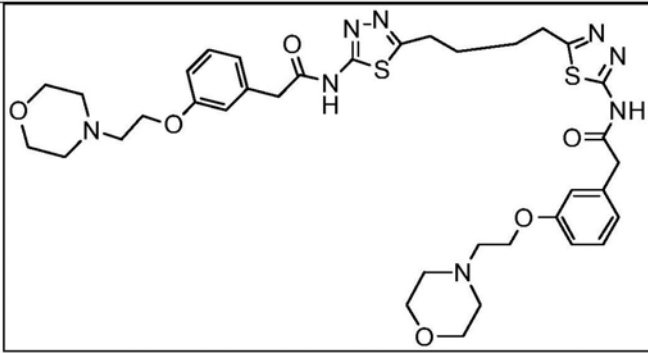
216	
217	
218	
219	
220	

[0137]

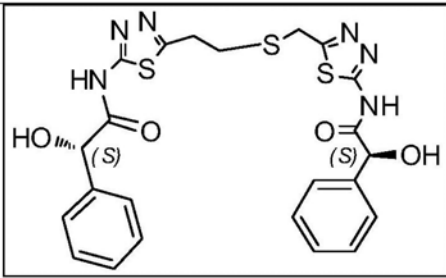
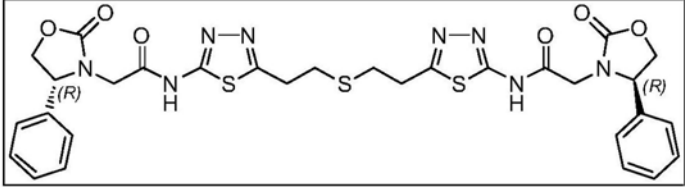
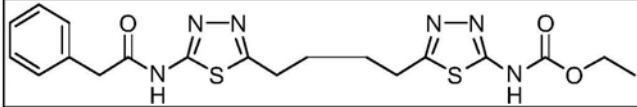
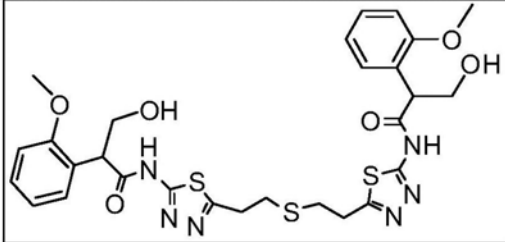
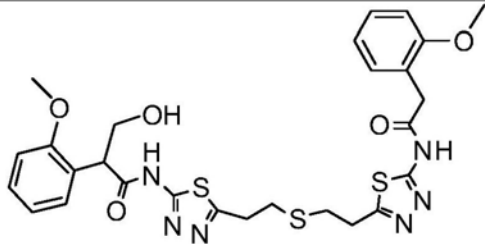
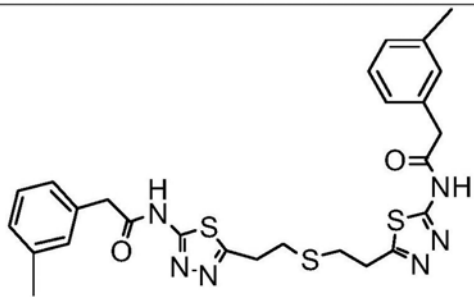
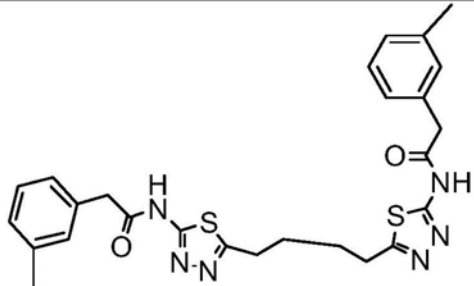
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	
228	

229	
230	 2 HCl
231	 2 HCl
232	
[0138] 233	
234	
235	

[0139]

236	
237	
238	
239	
240	
241	

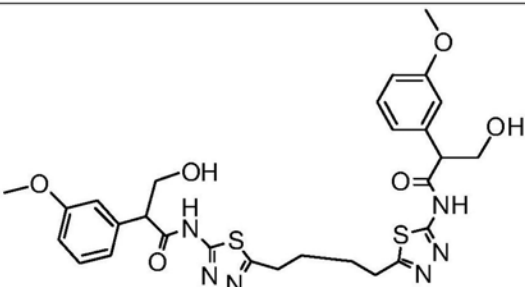
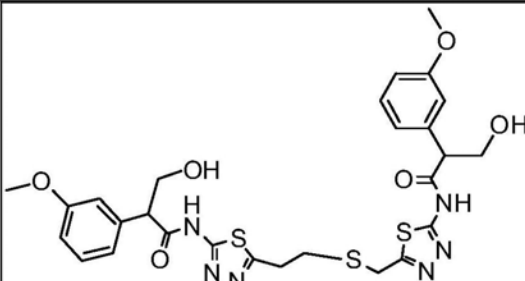
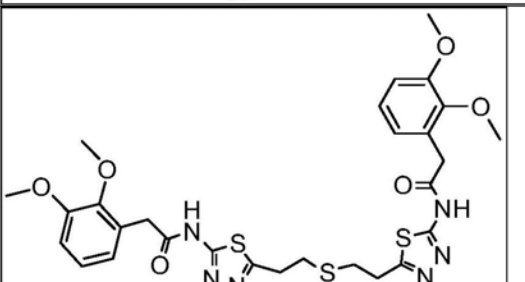
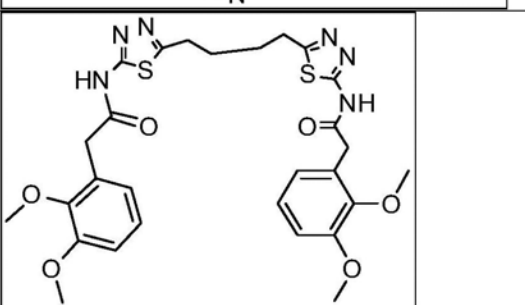
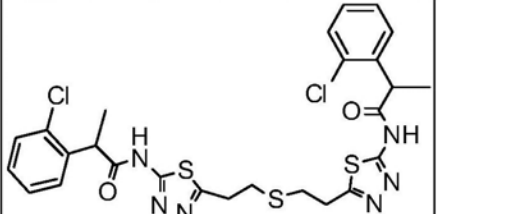
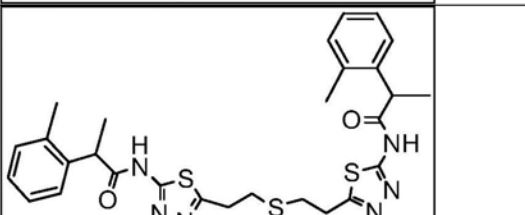
[0140]

242	
243	
244	
245	
246	
247	
248	

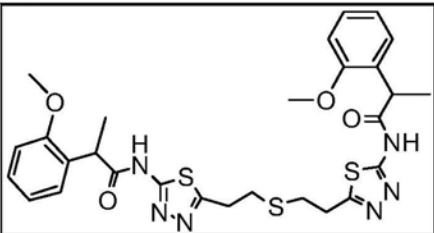
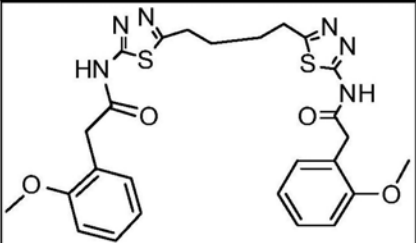
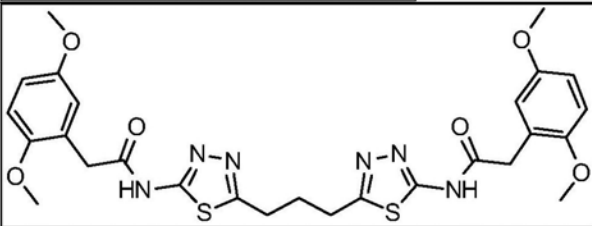
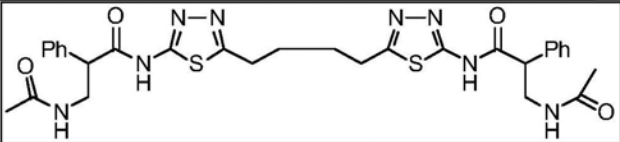
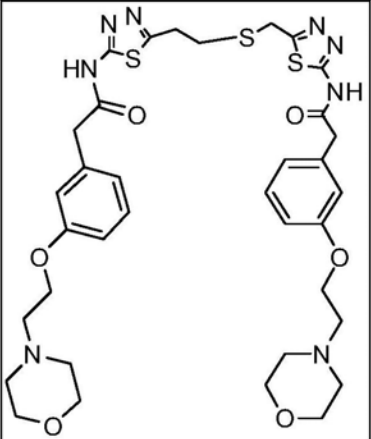
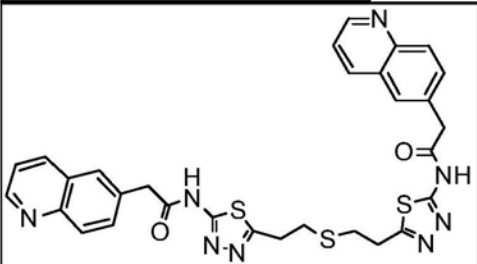
[0141]

249	
250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	

[0142]

257	
258	
259	
260	
261	
262	

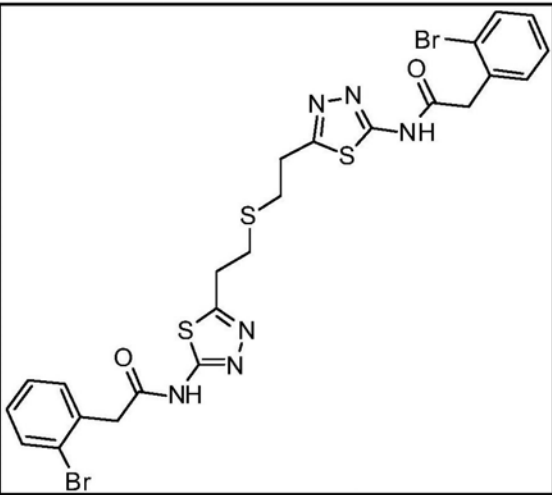
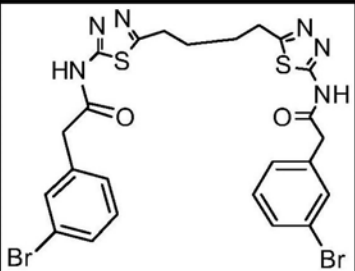
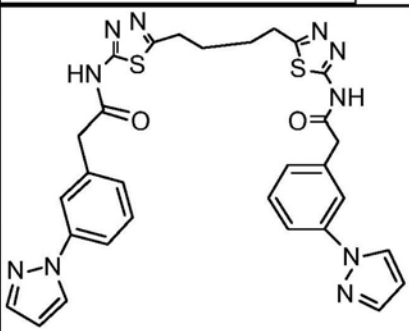
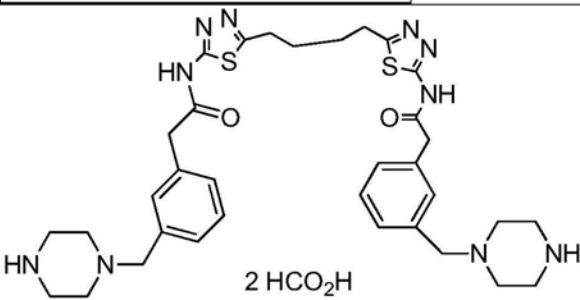
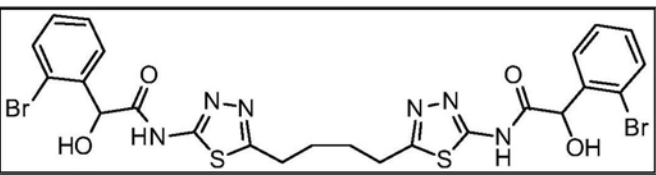
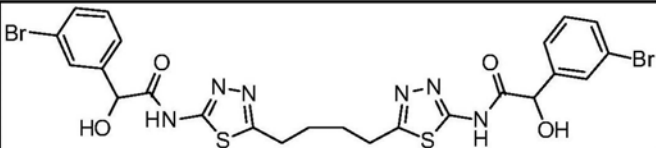
[0143]

263		
264		
265		
266		
267		
268		

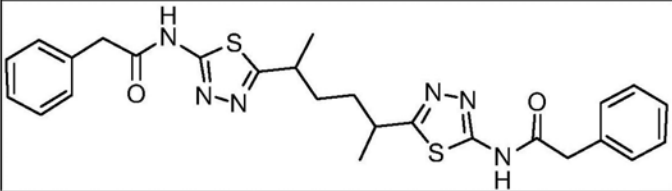
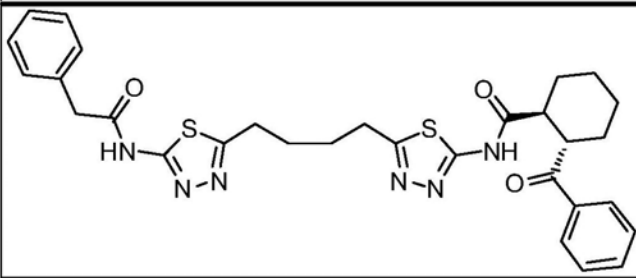
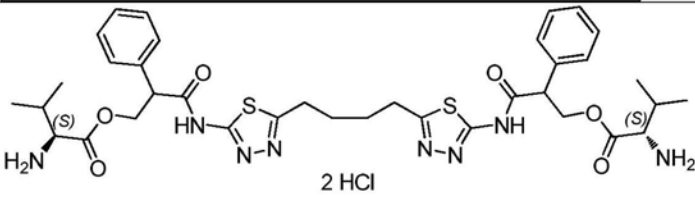
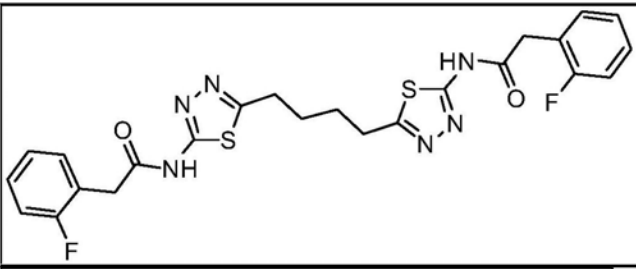
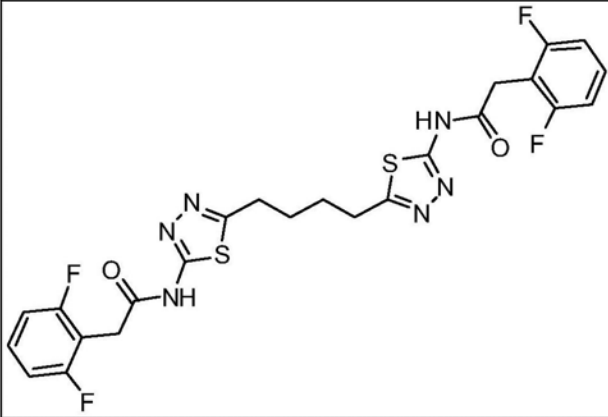
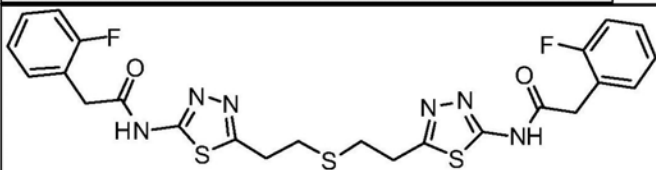
[0144]

269	
270	
271	
272	
273	
274	
275	

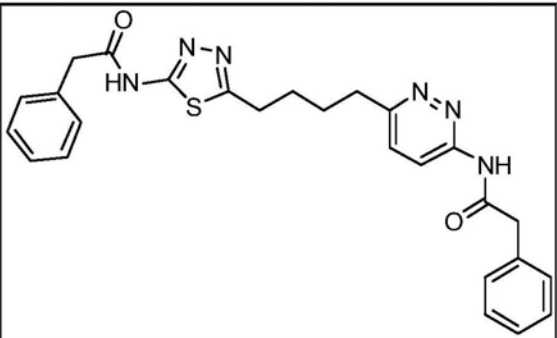
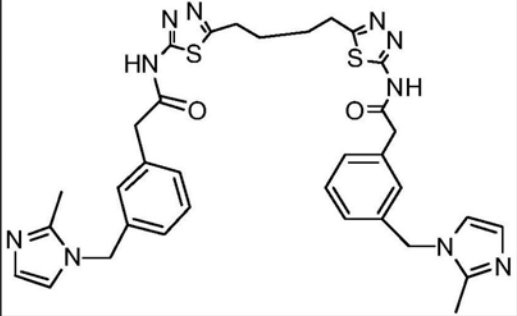
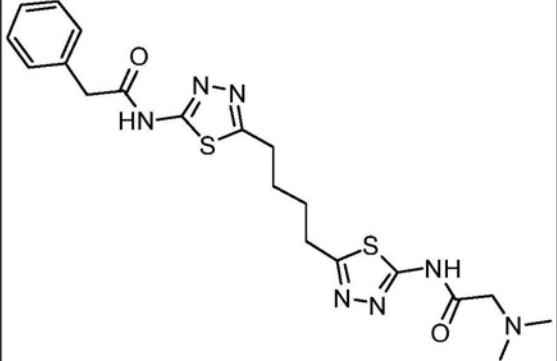
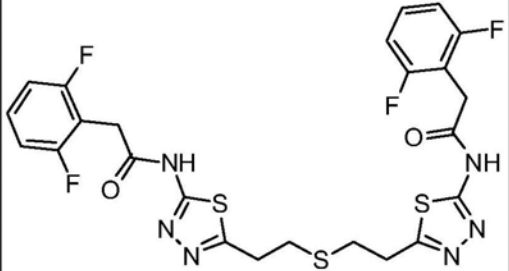
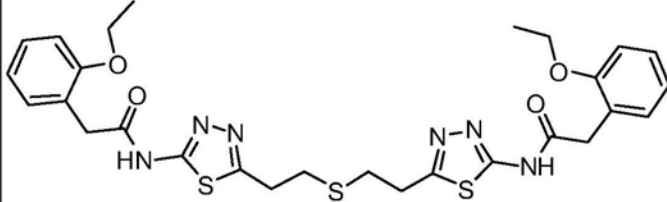
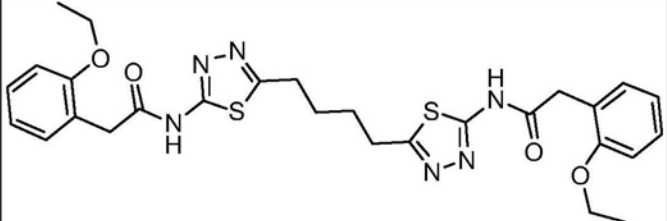
[0146]

283	
284	
285	
286	
287	
288	

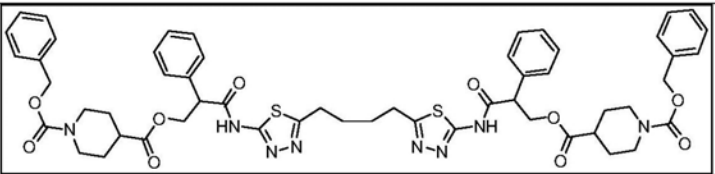
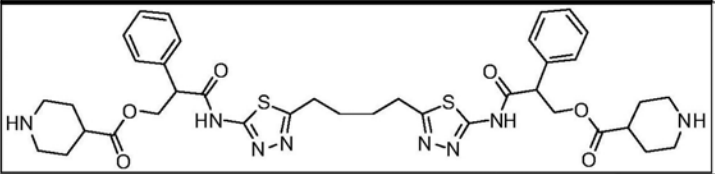
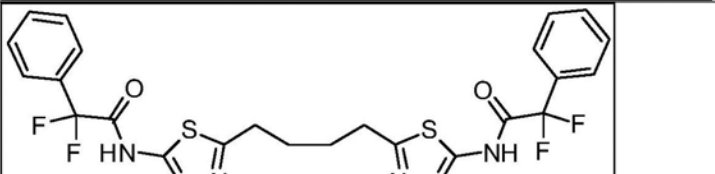
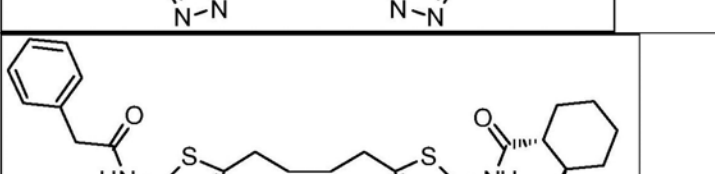
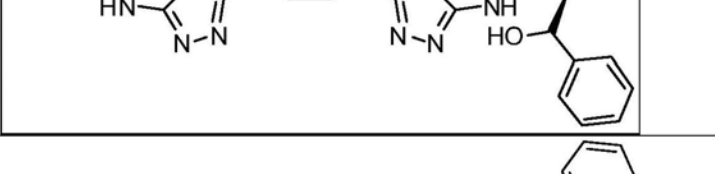
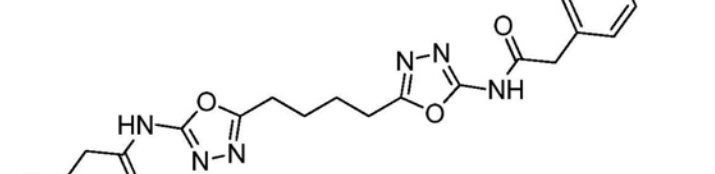
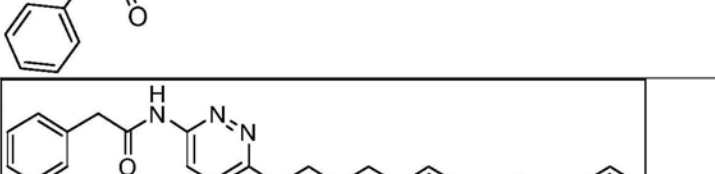
[0147]

289	
290	
291	
292	
293	
294	

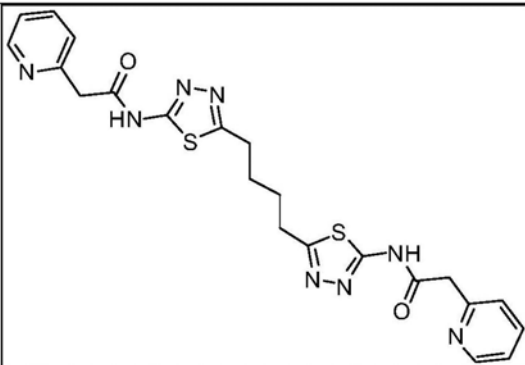
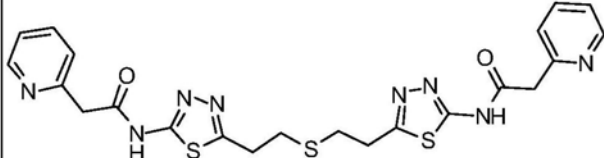
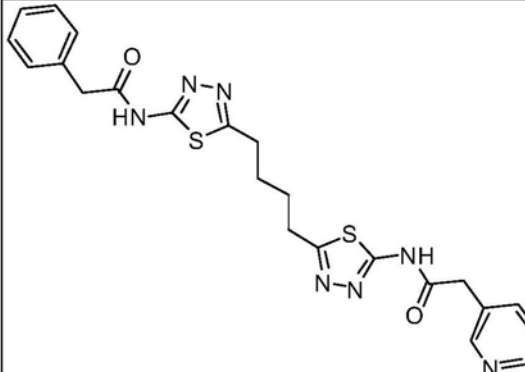
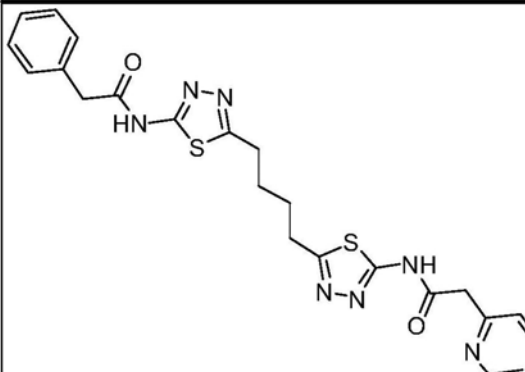
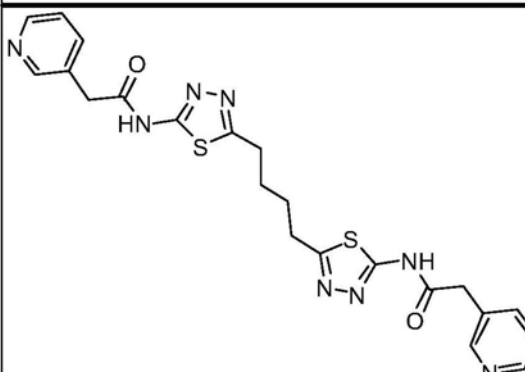
[0148]

295	
296	
297	
298	
299	
300	

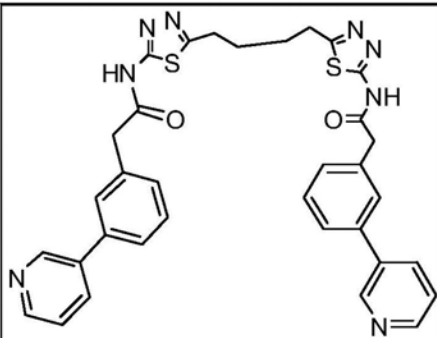
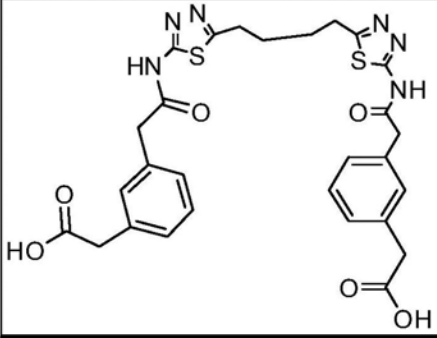
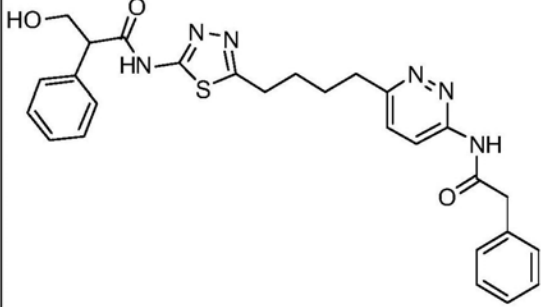
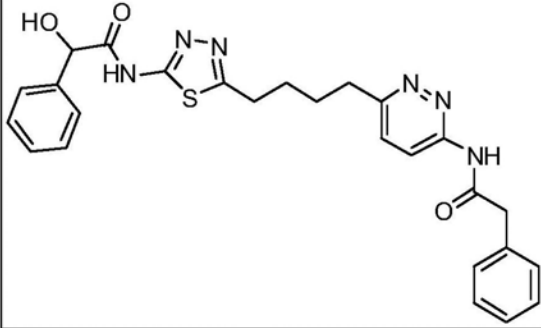
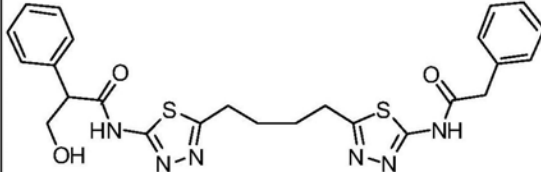
[0149]

301	
302	
303	
304	
305	
1038	
306	

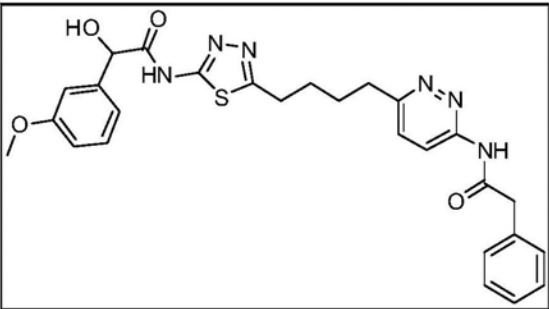
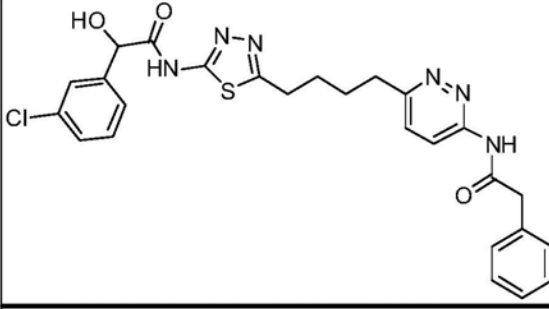
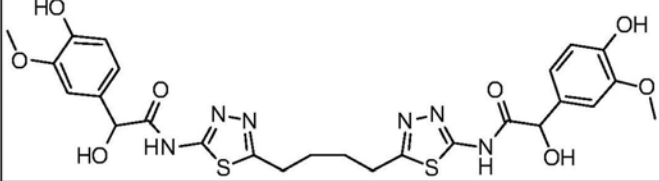
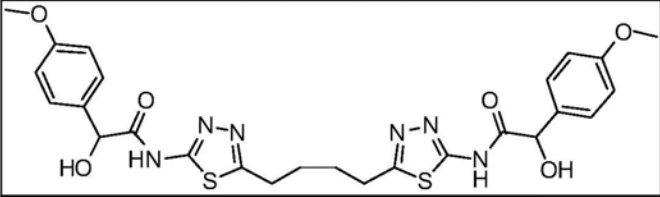
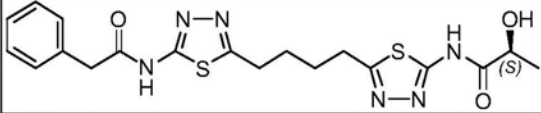
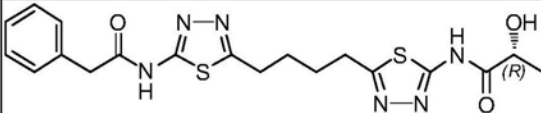
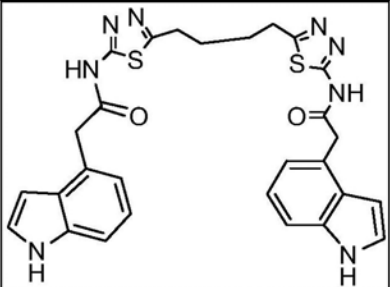
[0150]

307	
308	
309	
310	
311	

[0151]

312	
313	
314	
315	
316	

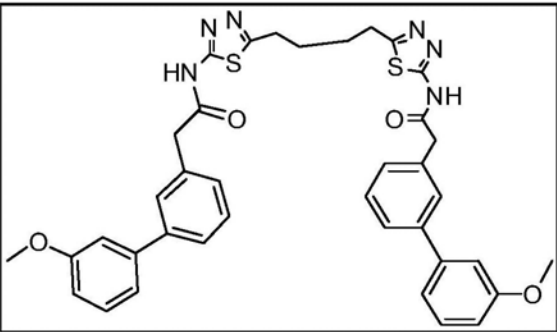
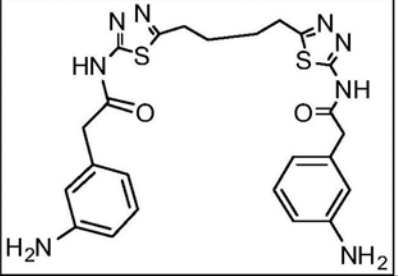
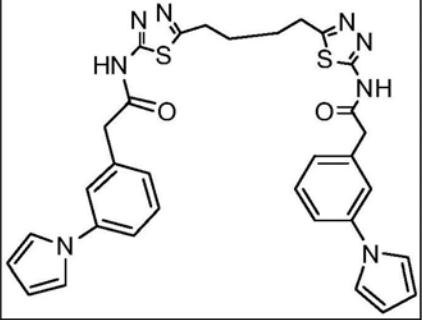
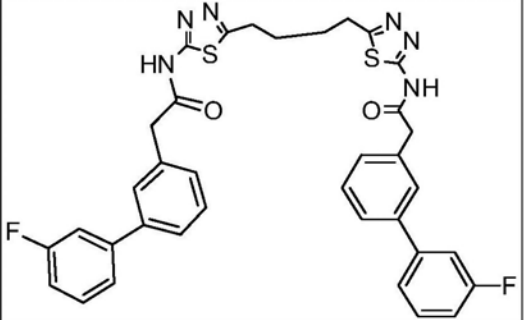
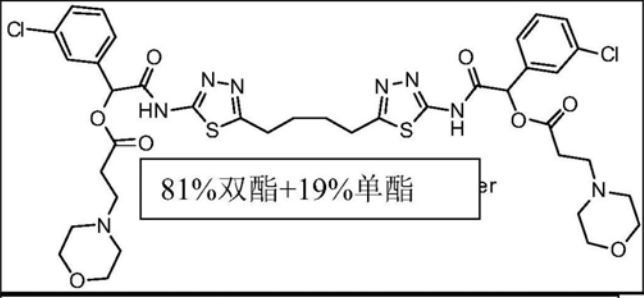
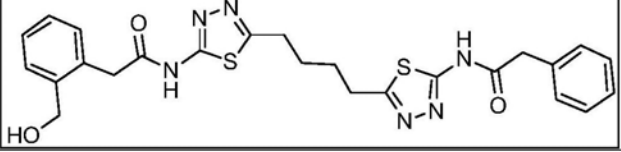
[0152]

317	
318	
319	
320	
321	
322	
323	

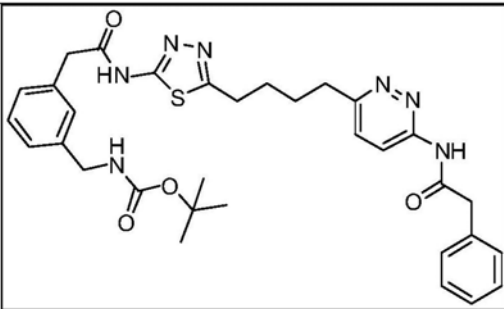
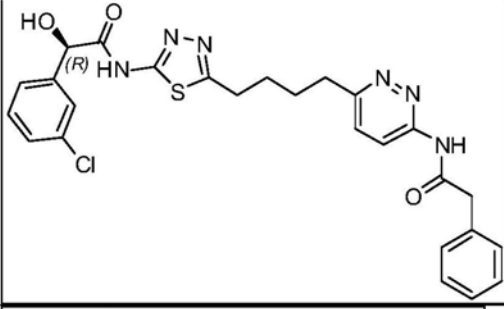
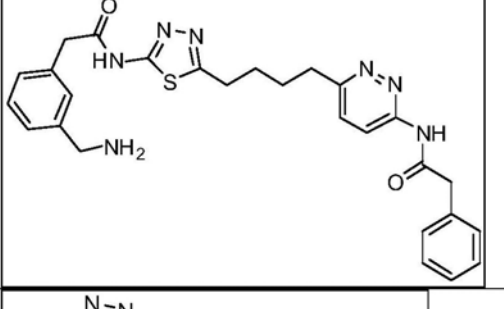
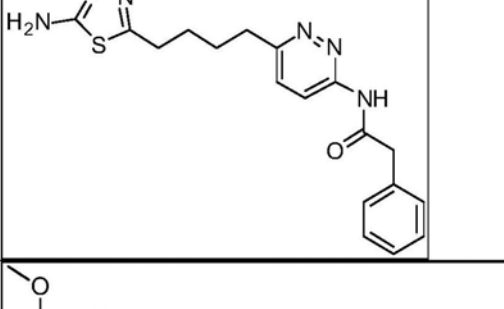
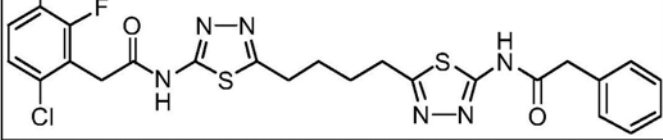
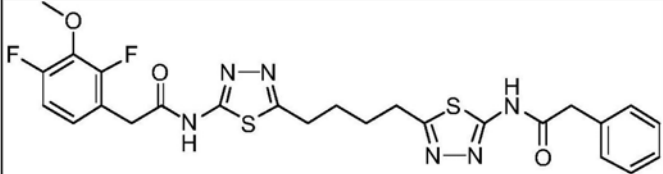
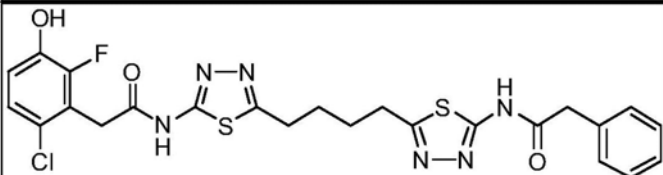
[0153]

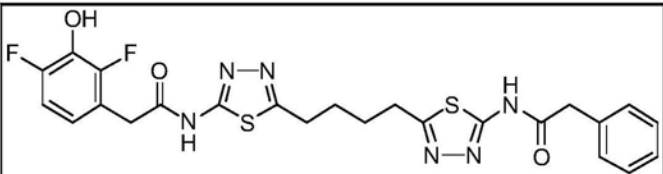
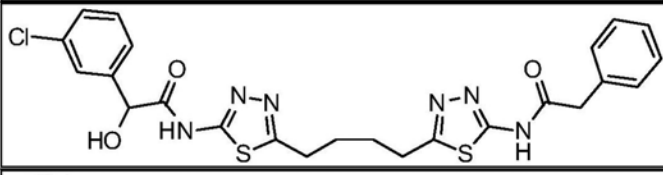
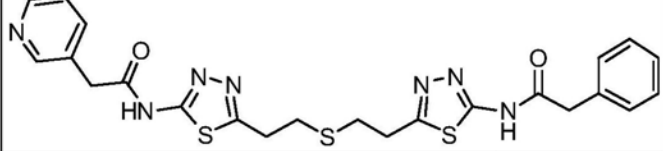
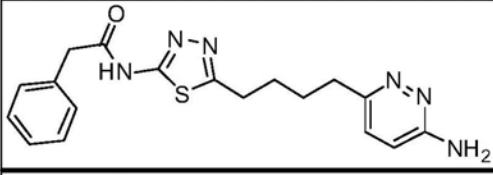
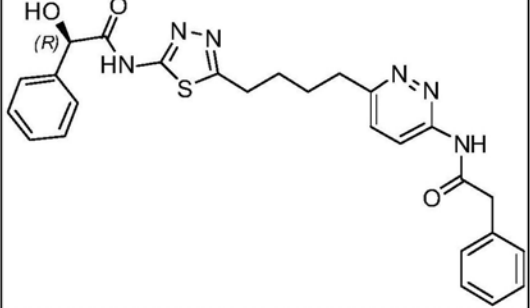
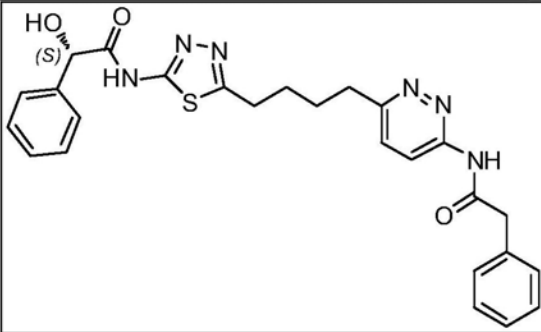
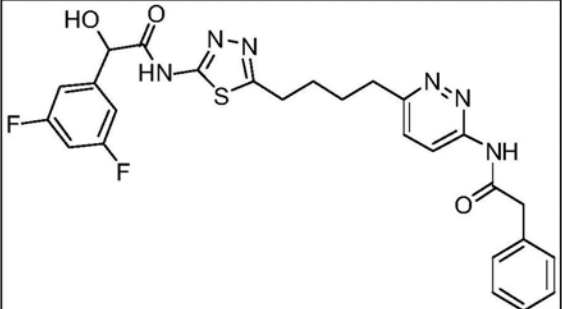
324	<p>Chemical structure 324: A bis-thiourea compound. It features a central 1,3,5-triazine ring connected via methylene groups to two thioamides. Each thioamide is further connected via a methylene group to a benzamide moiety. The amide groups are protected with tert-butyl esters.</p>
325	<p>Chemical structure 325: A bis-thiourea compound. It features a central 1,3,5-triazine ring connected via methylene groups to two thioamides. Each thioamide is further connected via a methylene group to a benzamide moiety. The amide groups are protected with primary amines (H₂N).</p>
326	<p>Chemical structure 326: A bis-thiourea compound. It features a central 1,3,5-triazine ring connected via methylene groups to two thioamides. Each thioamide is further connected via a methylene group to a benzamide moiety. The amide groups are protected with 2-methoxyphenyl groups.</p>
327	<p>Chemical structure 327: A bis-thiourea compound. It features a central 1,3,5-triazine ring connected via methylene groups to two thioamides. Each thioamide is further connected via a methylene group to a benzamide moiety. The amide groups are protected with tert-butyl esters.</p>

[0154]

328	
329	
330	
331	
332	 <p>81%双酯+19%单酯</p>
333	

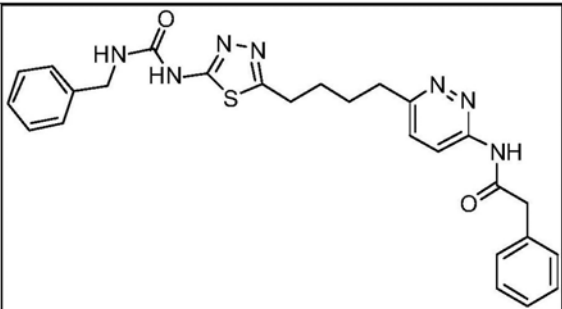
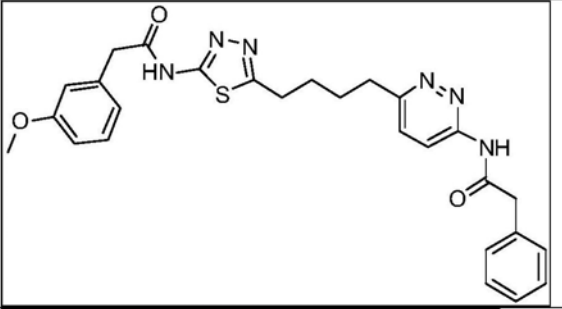
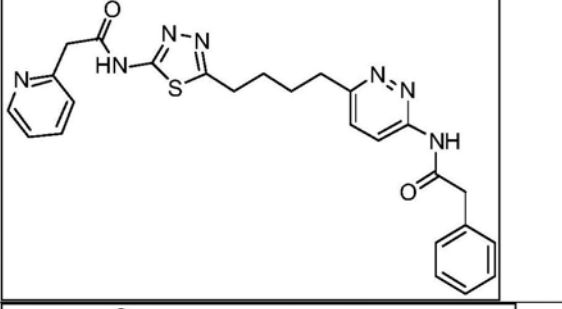
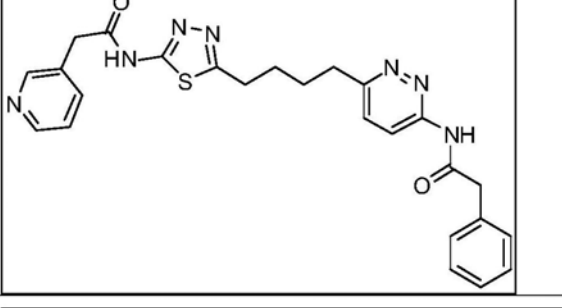
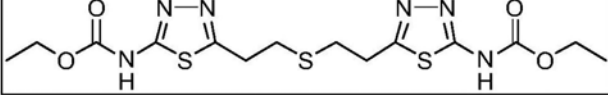
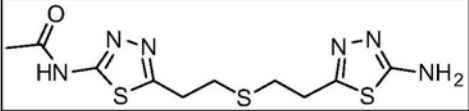
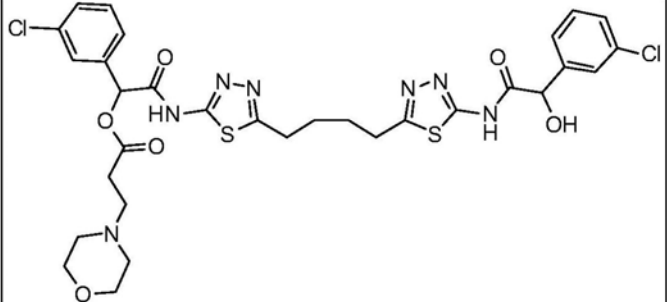
[0156]

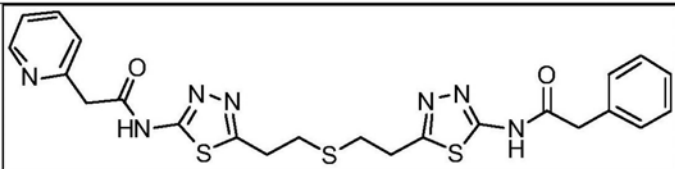
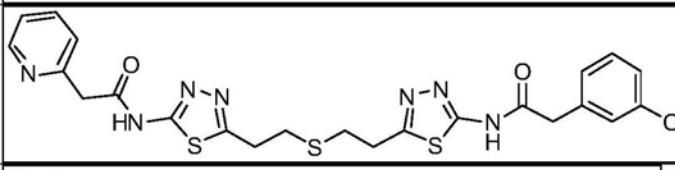
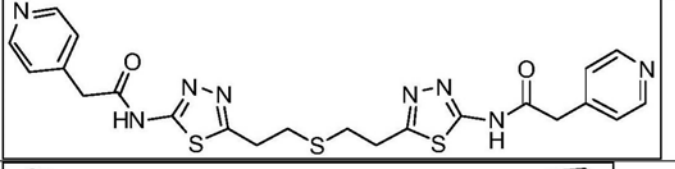
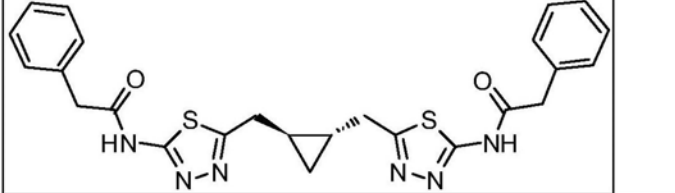
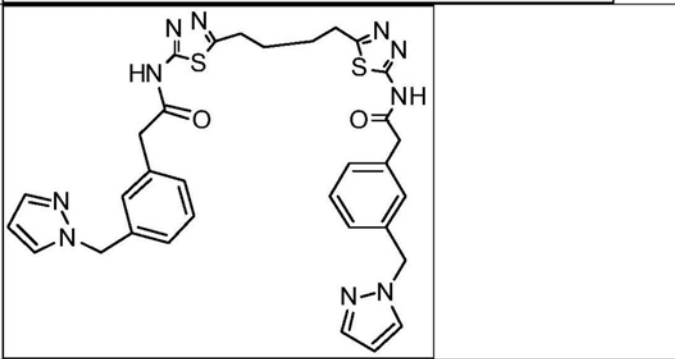
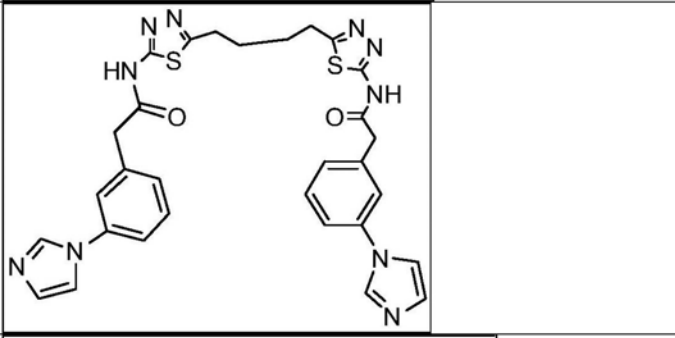
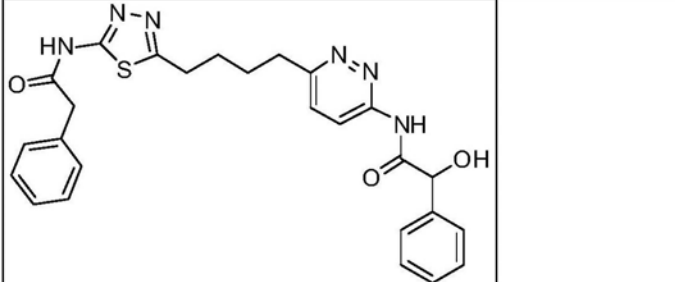
339	
340	
341	
342	
343	
344	
345	

346		
527		
347		
348		
349		
350		
351		

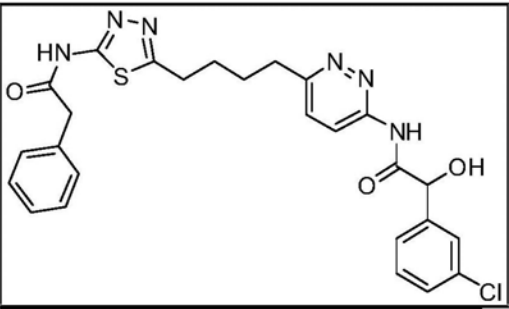
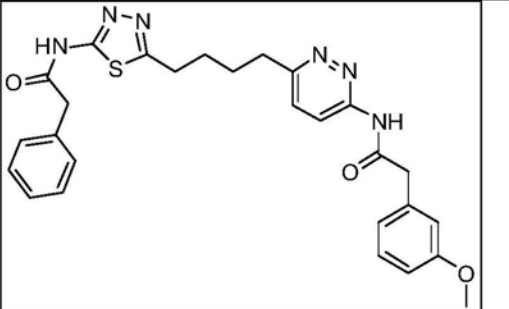
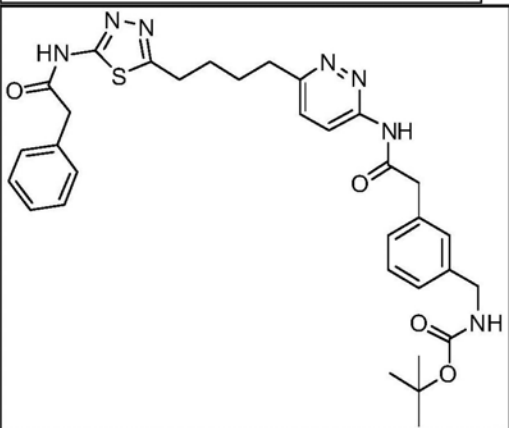
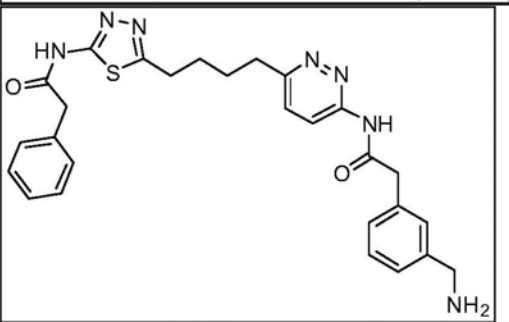
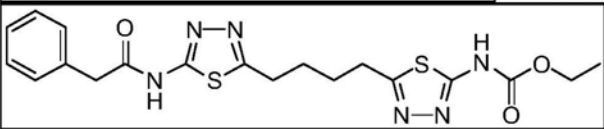
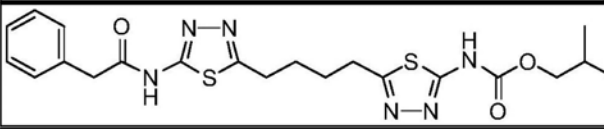
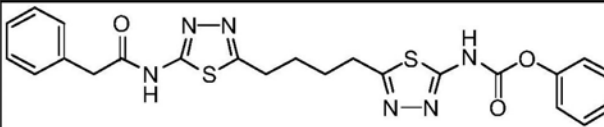
[0157]

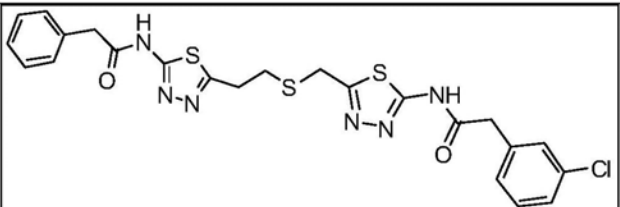
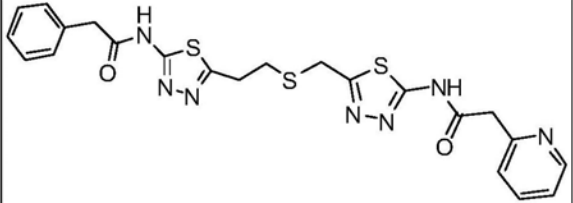
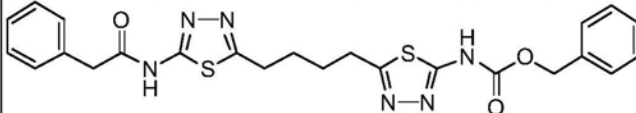
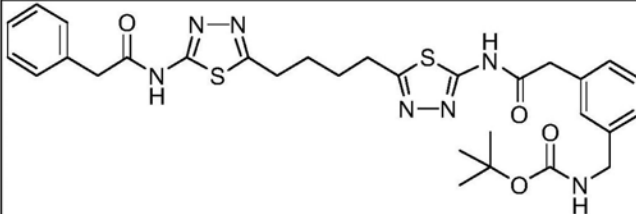
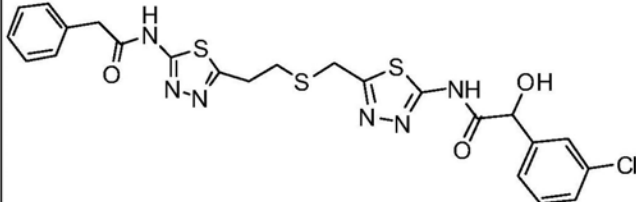
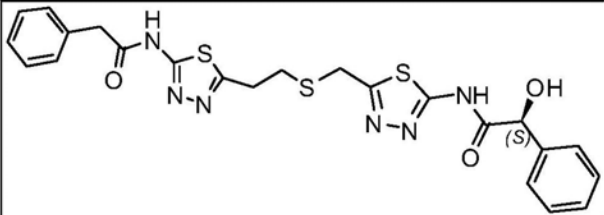
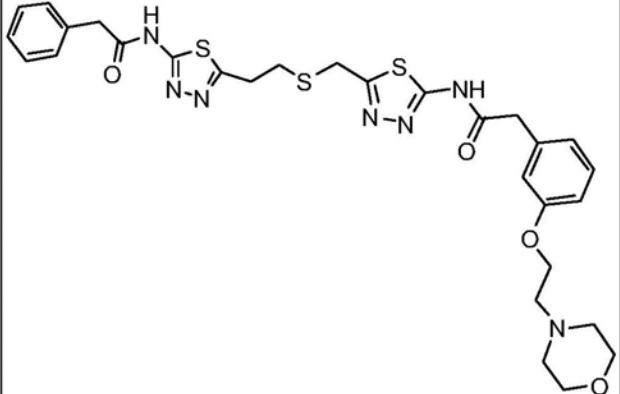
[0158]

352	
353	
354	
355	
356	
357	
358	

359	
360	
361	
1035	
[0159] 362	
363	
364	

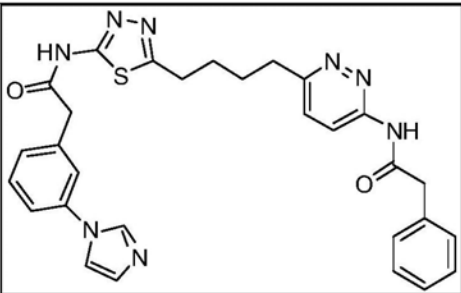
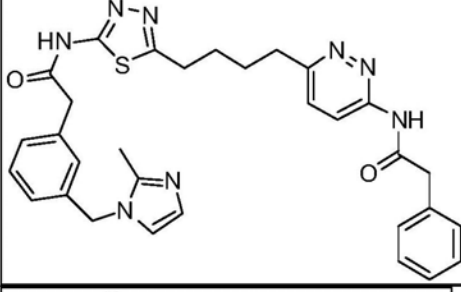
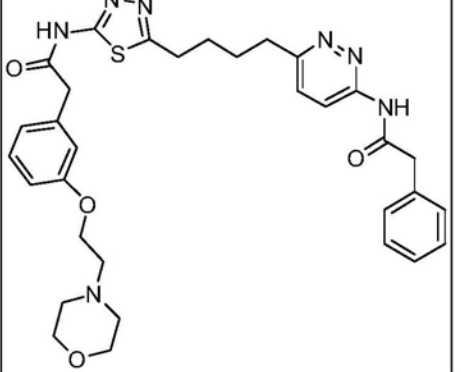
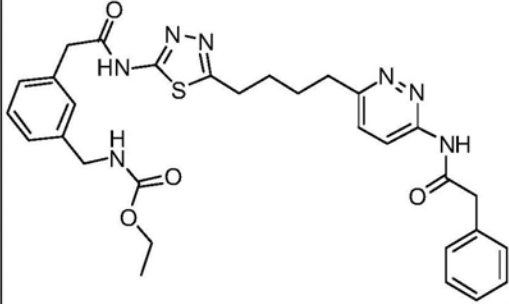
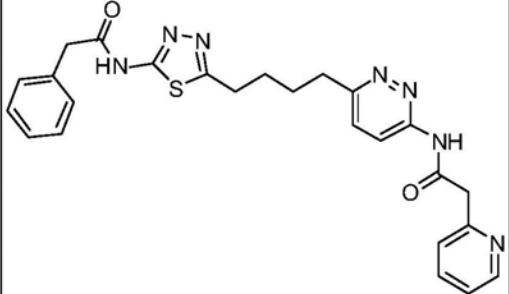
[0160]

365		
366		
367		
368		
369		
370		
371		

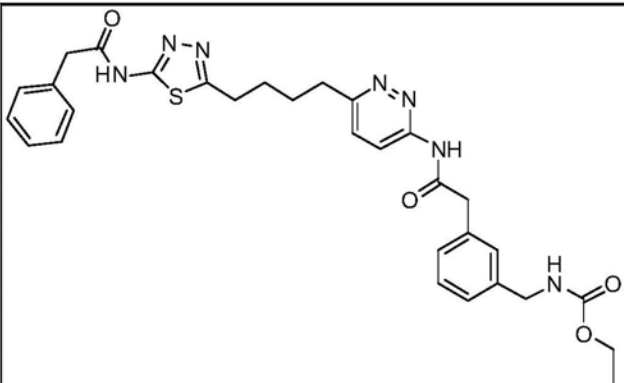
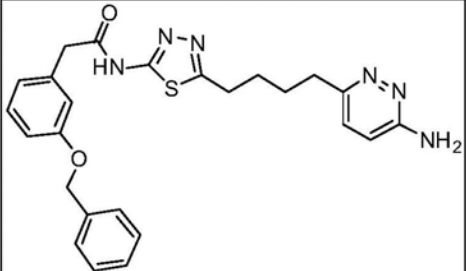
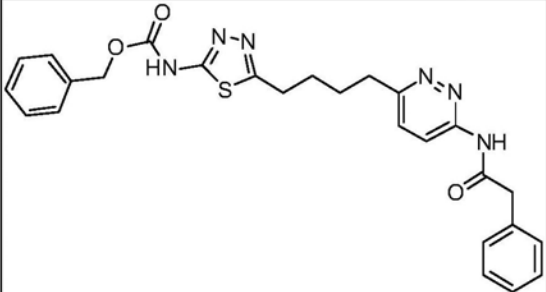
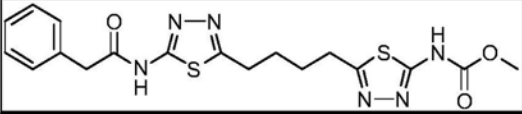
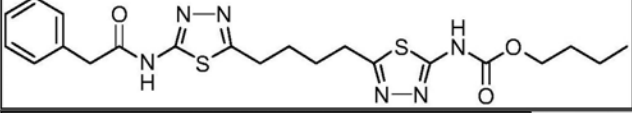
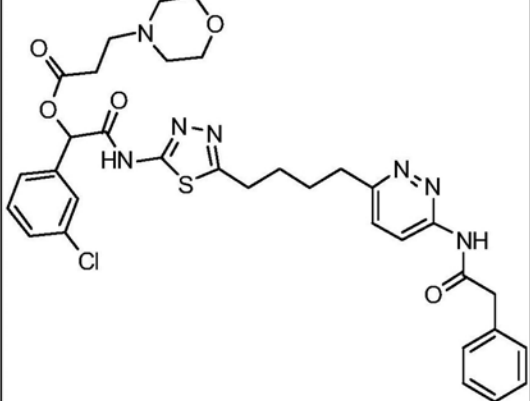
372	
373	
374	
375	
376	
377	
378	

[0161]

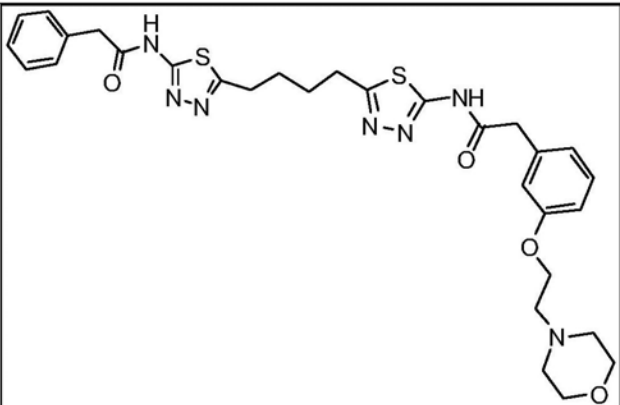
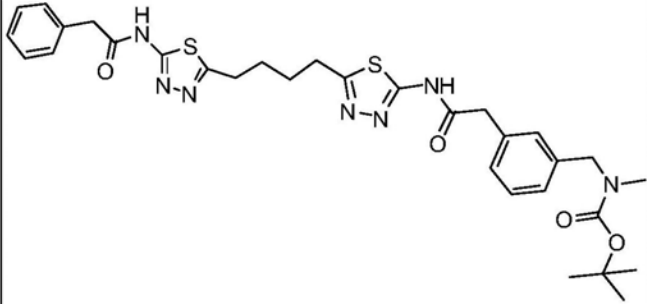
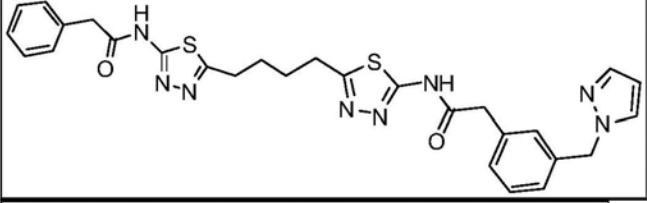
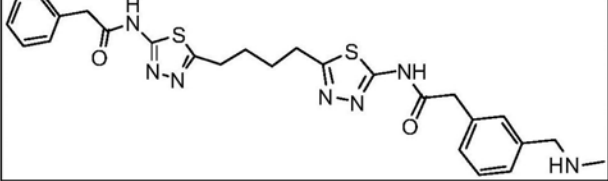
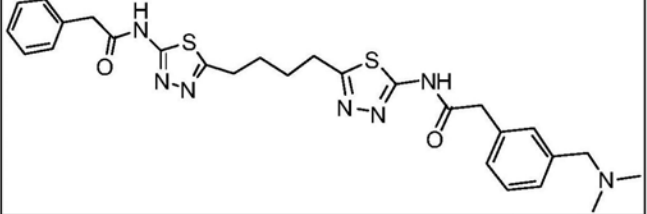
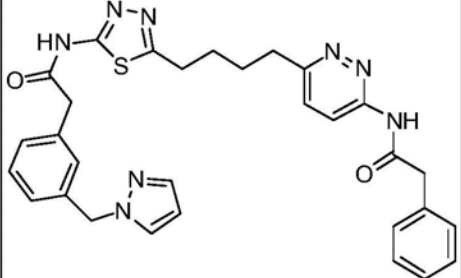
[0162]

379	
380	
381	
382	
383	

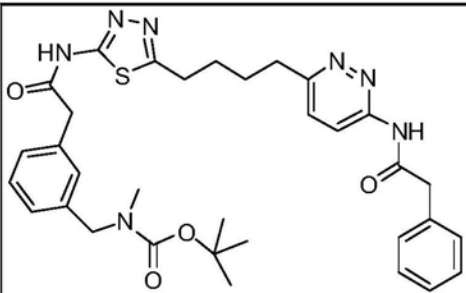
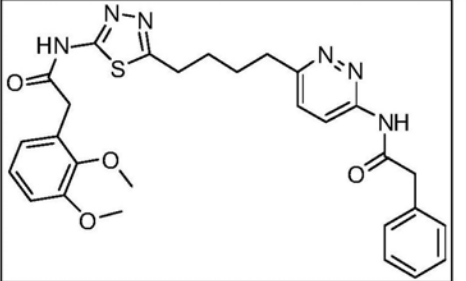
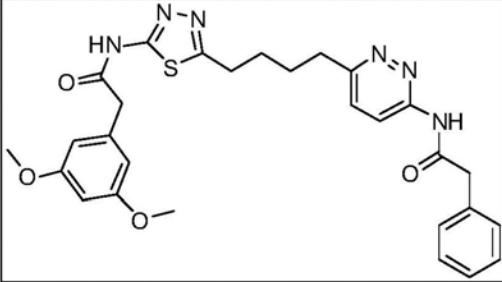
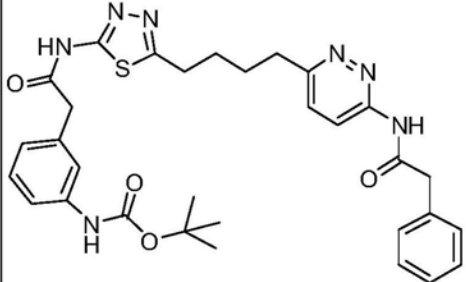
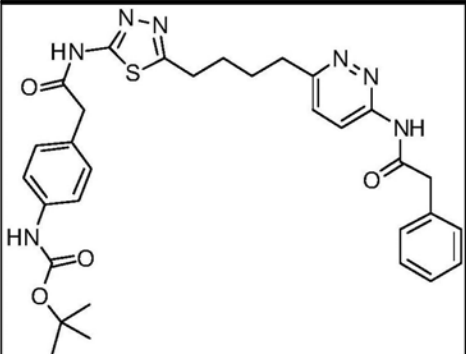
[0163]

384	
385	
386	
387	
388	
389	

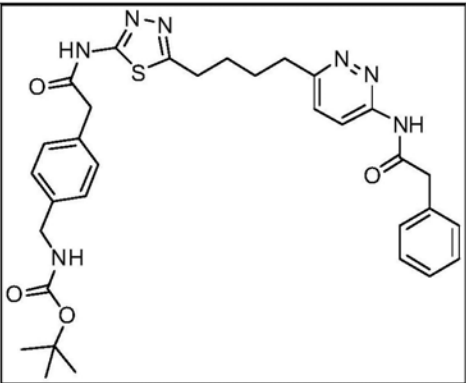
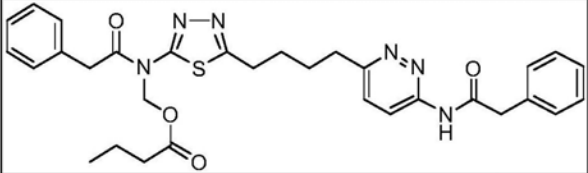
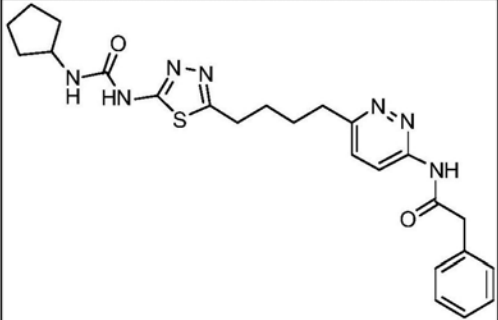
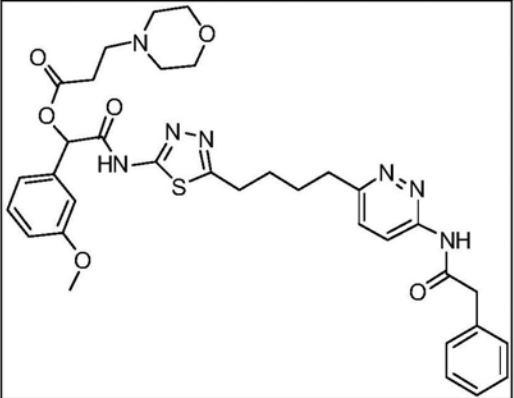
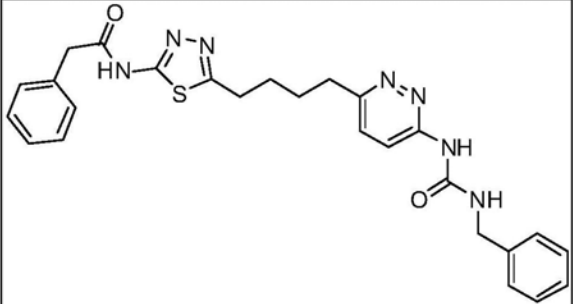
[0164]

390	
391	
392	
393	
394	
395	

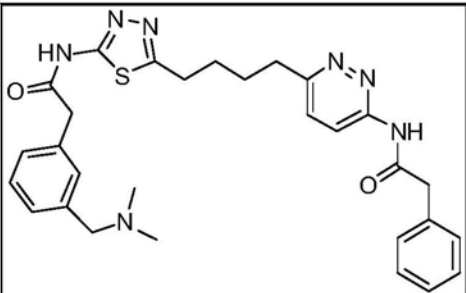
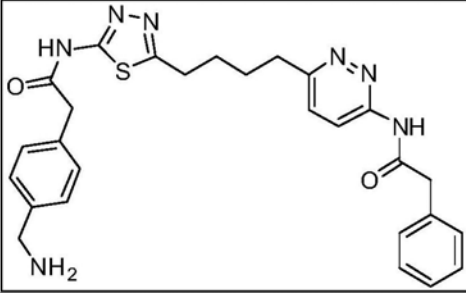
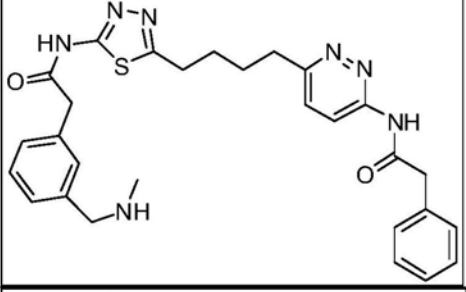
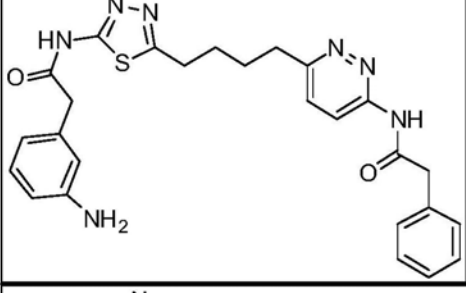
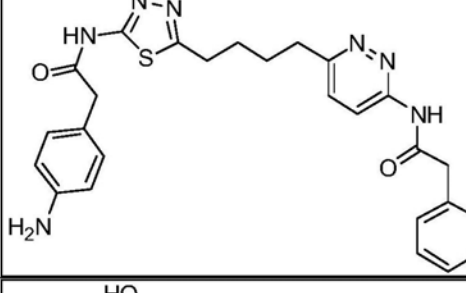
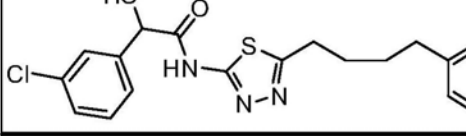
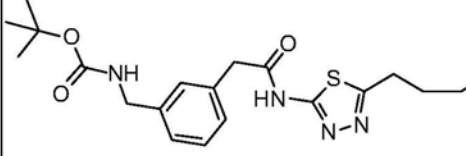
[0165]

396	
397	
398	
399	
400	

[0166]

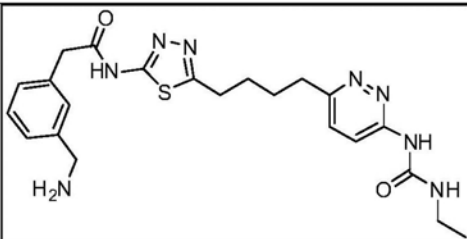
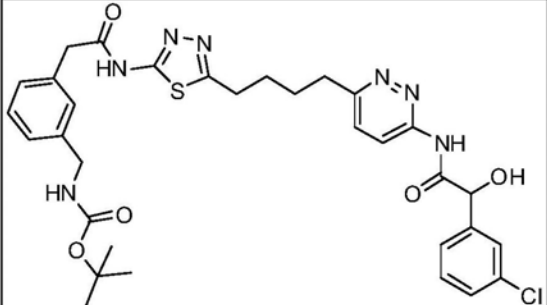
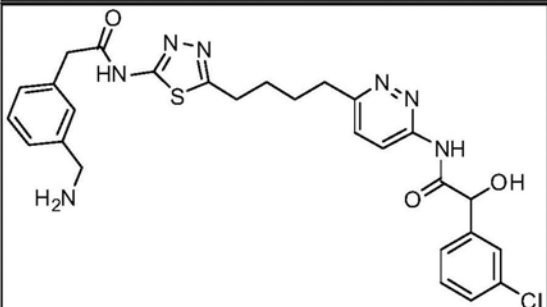
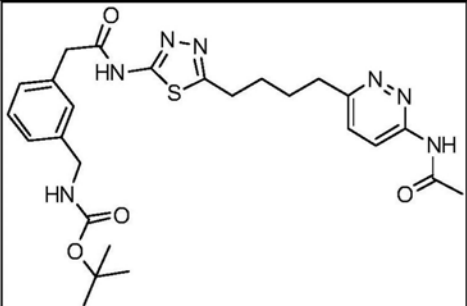
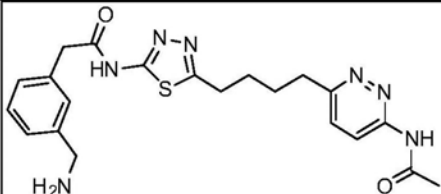
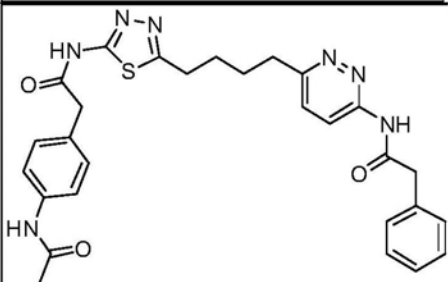
401	
402	
403	
404	
405	

[0167]

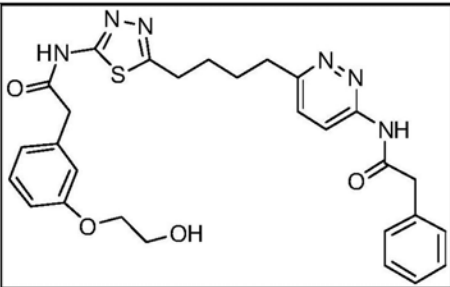
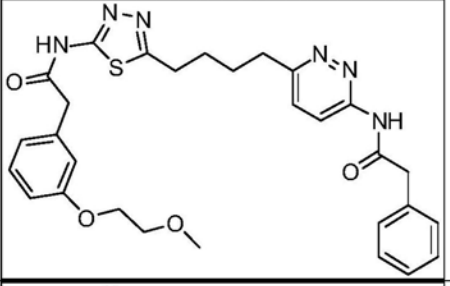
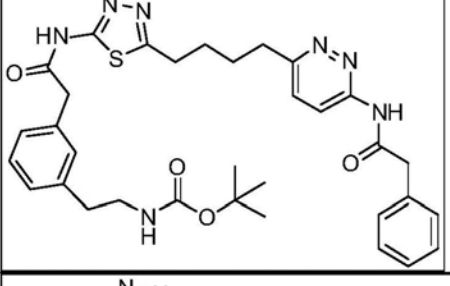
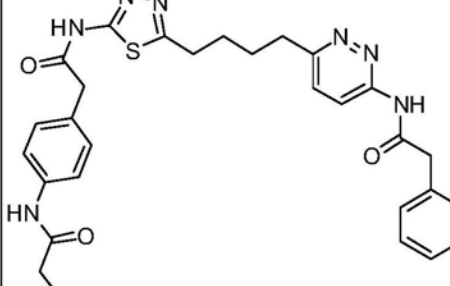
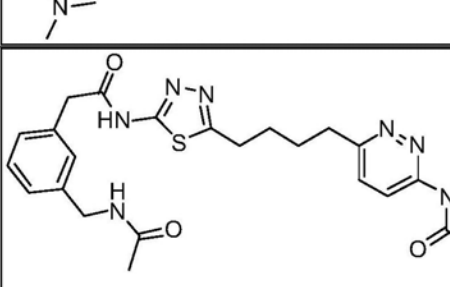
406		
407		
408		
409		
410		
411		
412		

413	
414	
415	
416	
417	
[0168] 418	
419	
420	

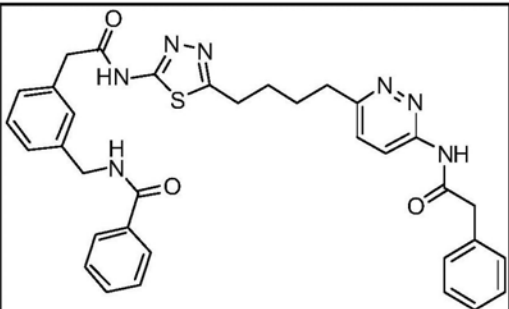
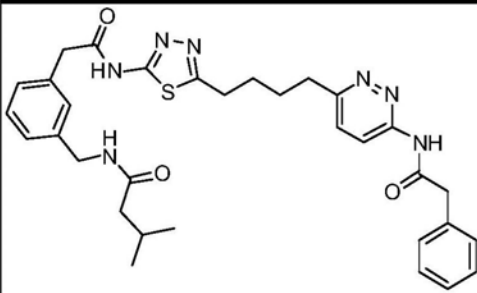
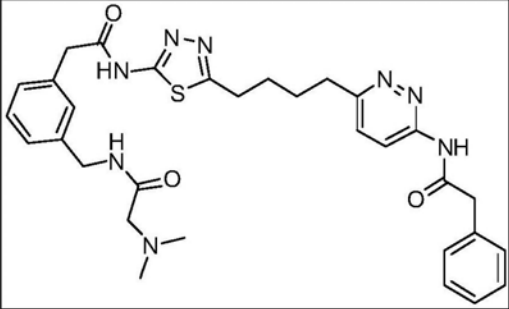
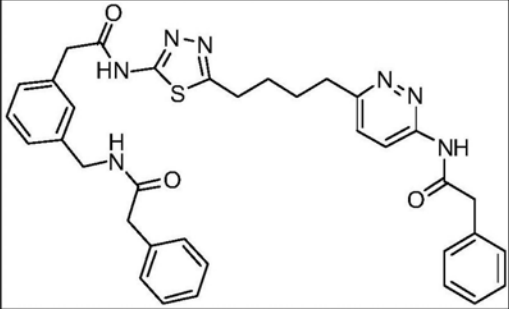
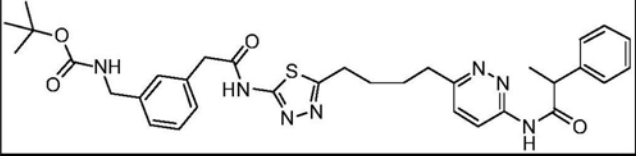
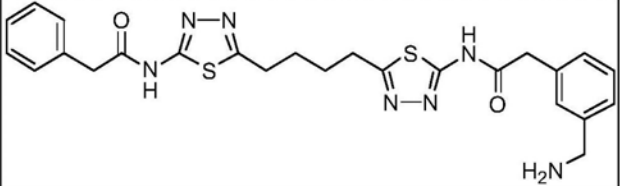
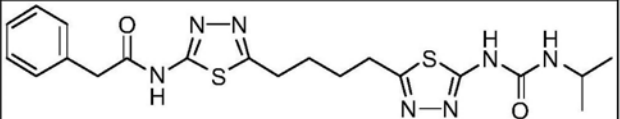
[0169]

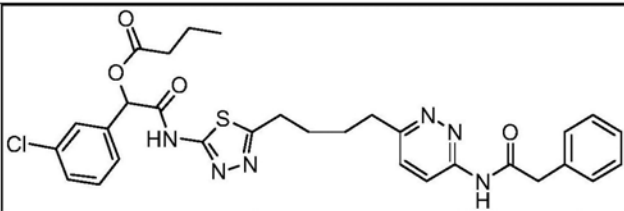
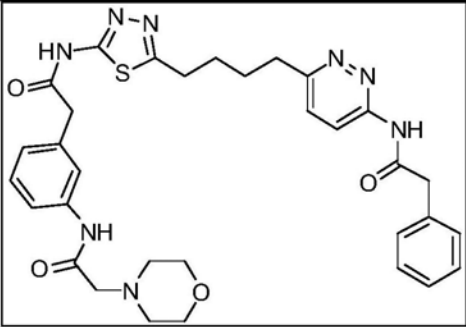
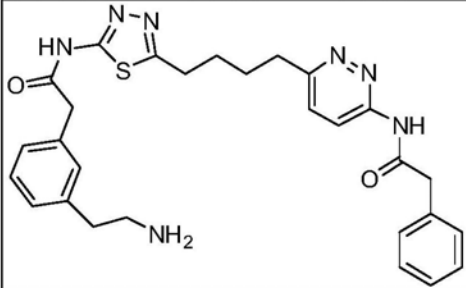
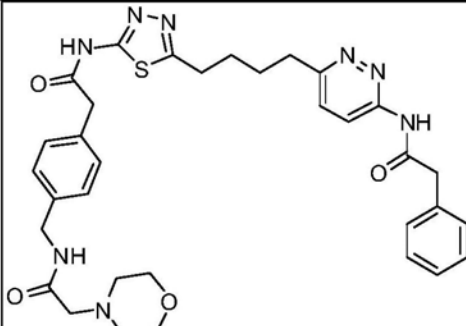
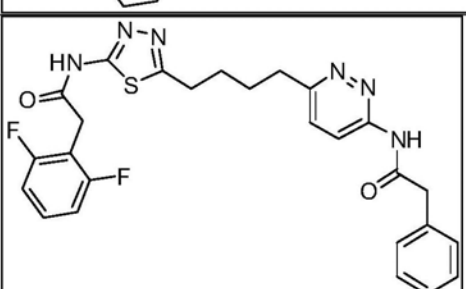
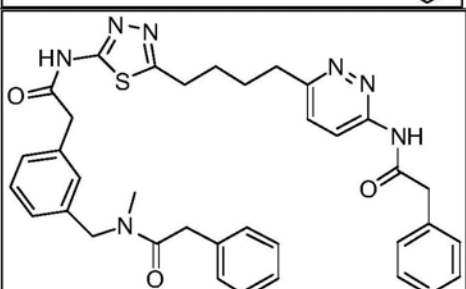
421	
422	
423	
424	
425	
426	

[0170]

427	
428	
429	
430	
431	

[0171]

432		
433		
434		
435		
436		
437		
438		

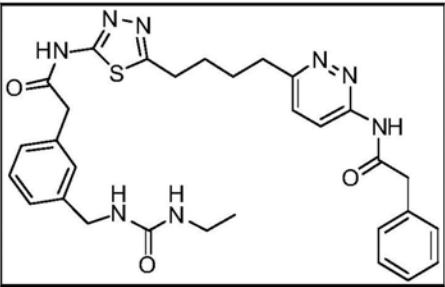
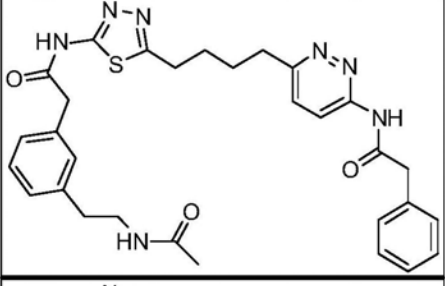
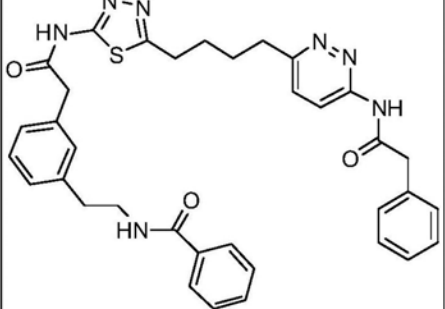
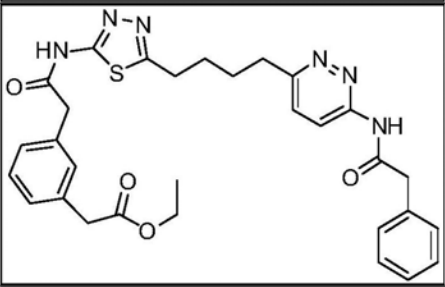
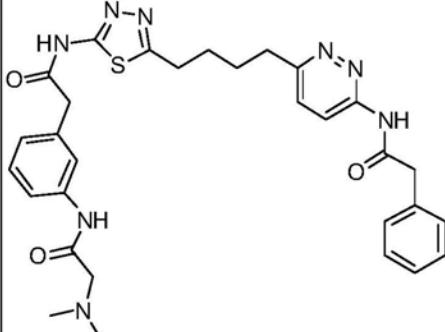
439	
440	
441	
442	
443	
444	

[0172]

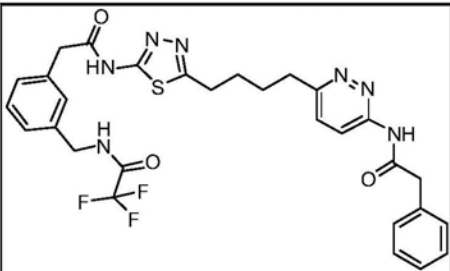
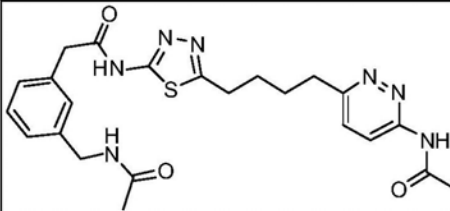
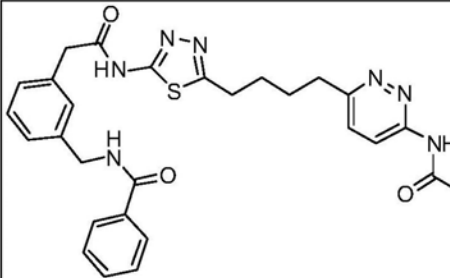
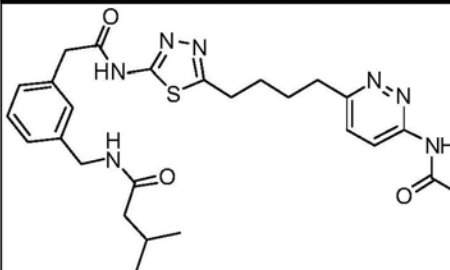
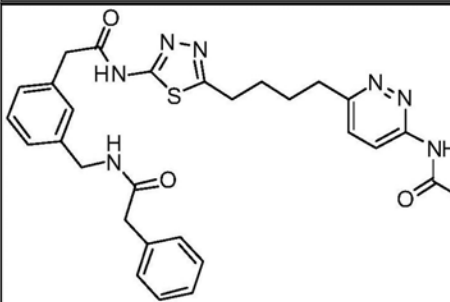
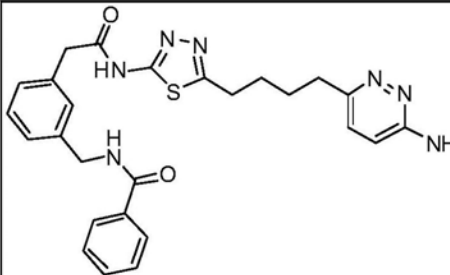
[0173]

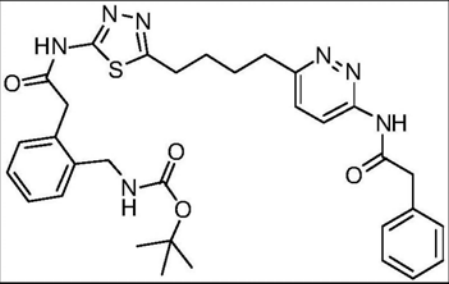
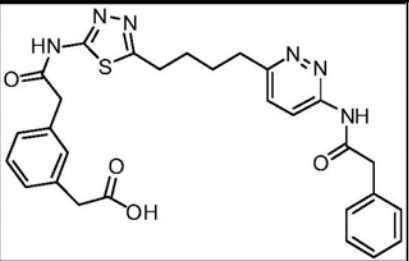
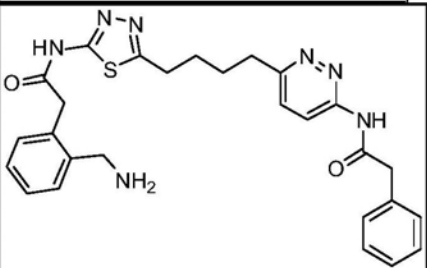
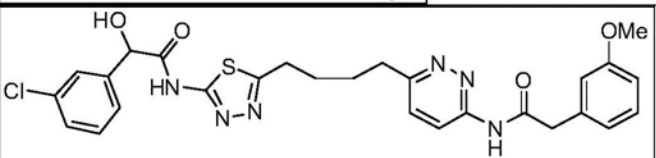
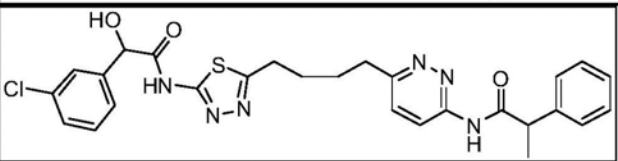
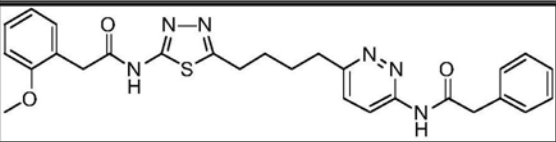
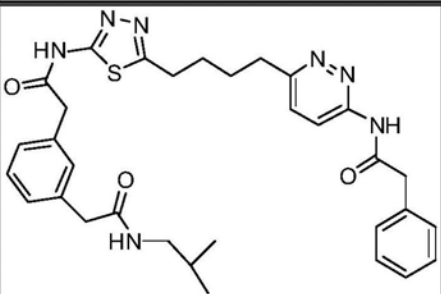
445		
446		
447		
448		
449		
450		
451		
452		

[0174]

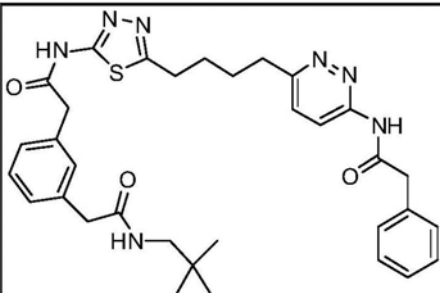
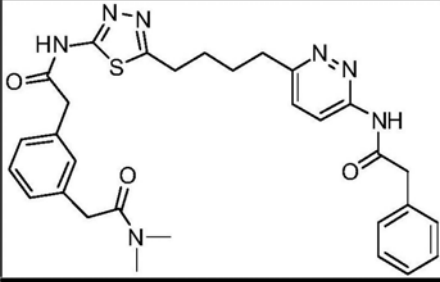
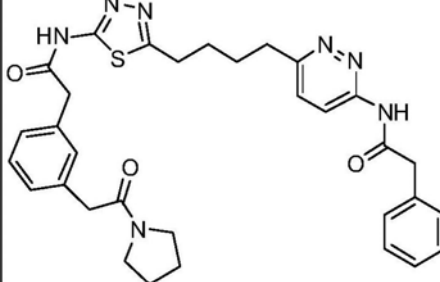
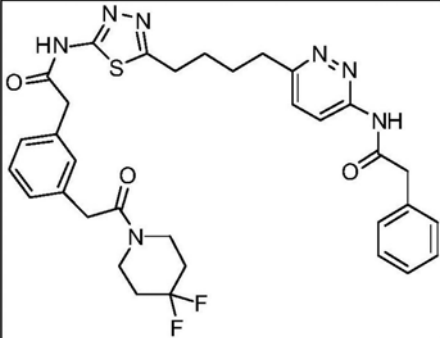
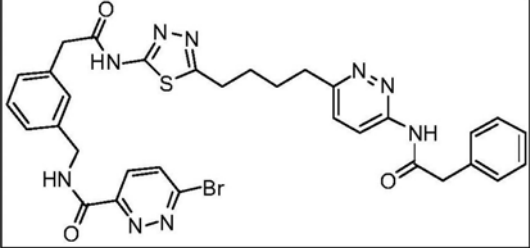
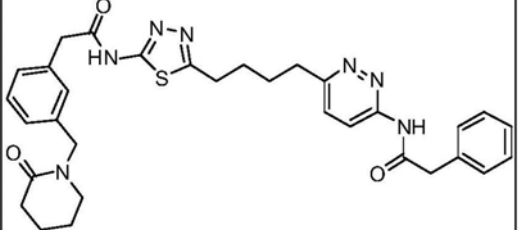
453		
454		
455		
456		
457		

[0175]

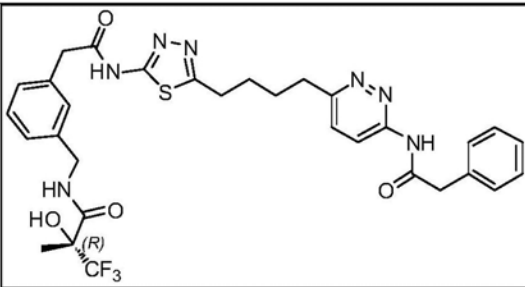
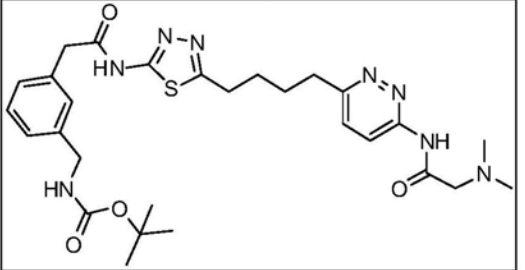
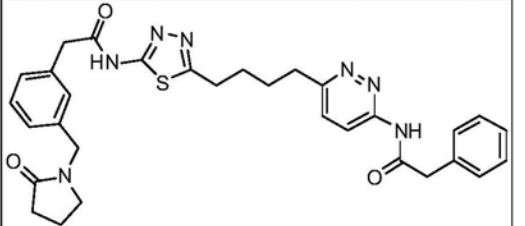
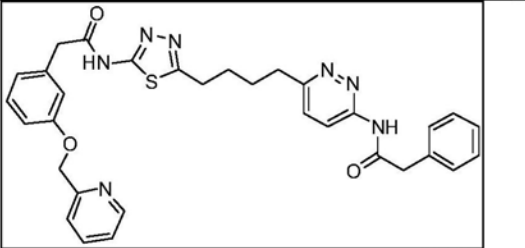
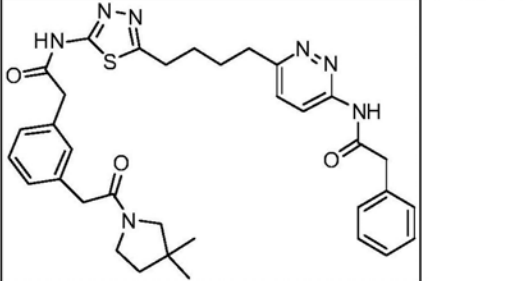
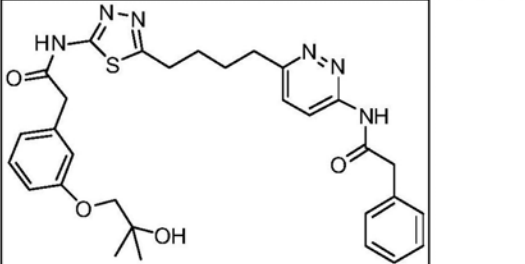
458	
459	
460	
461	
462	
463	

464	
465	
466	
467	
468	
469	
470	

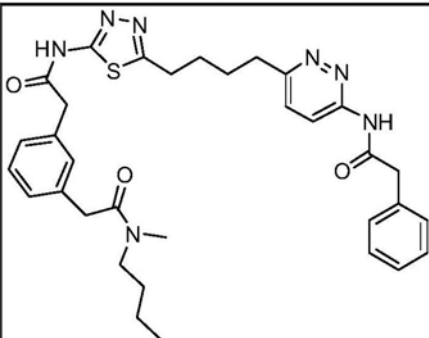
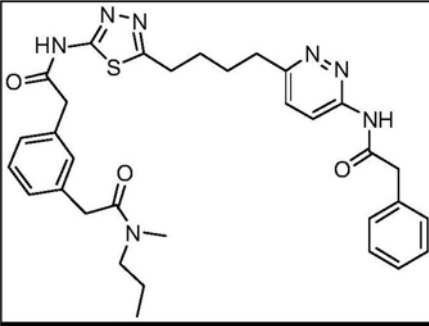
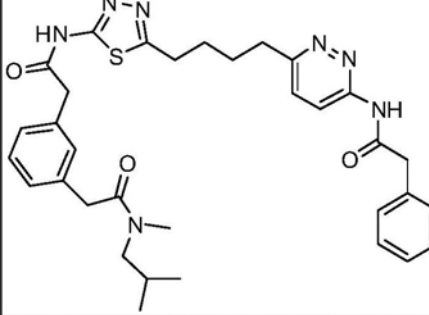
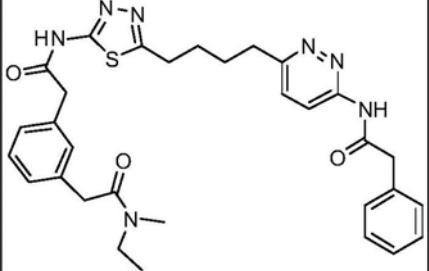
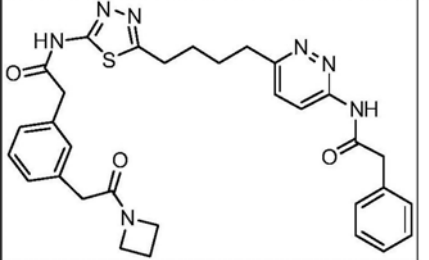
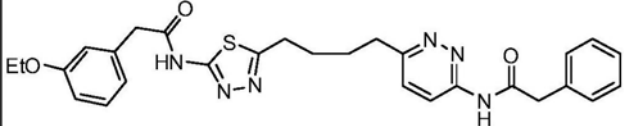
[0177]

471		
472		
473		
474		
475		
476		

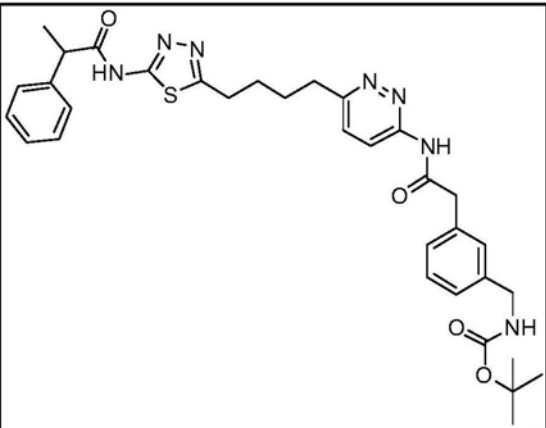
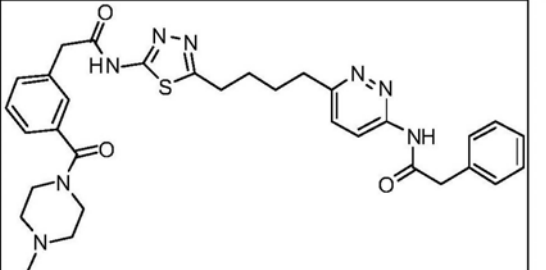
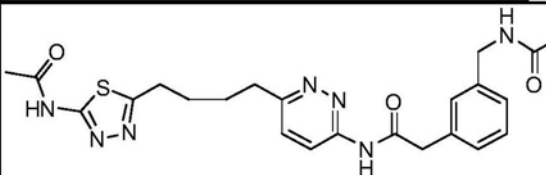
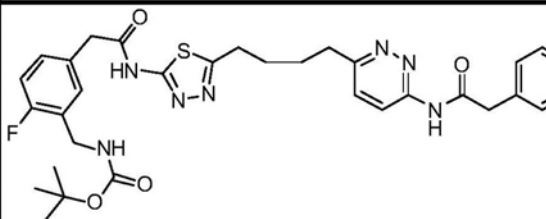
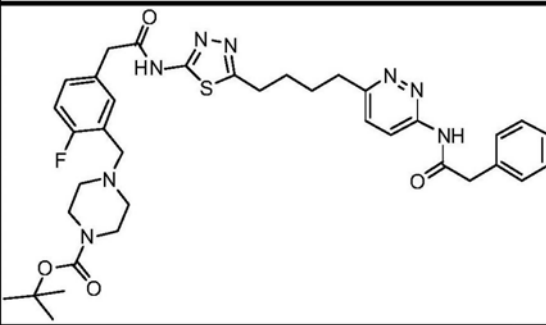
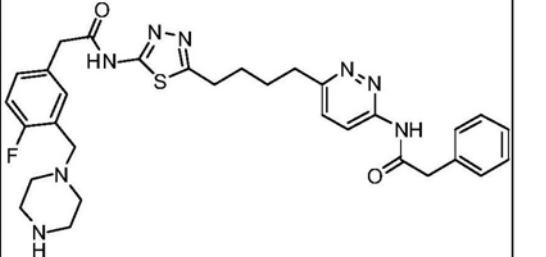
[0178]

477	
478	
479	
480	
481	
482	

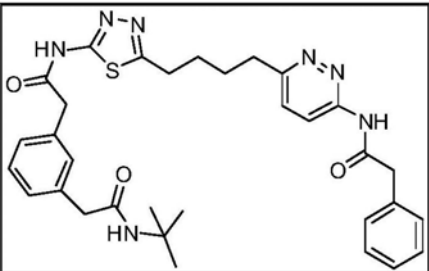
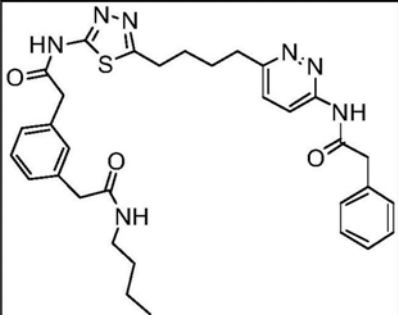
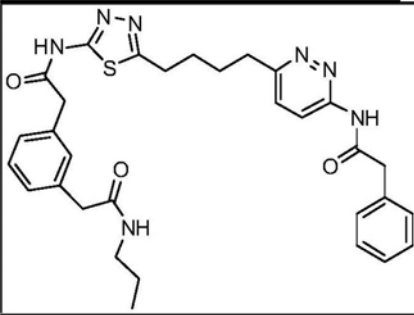
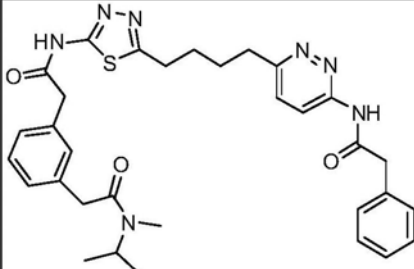
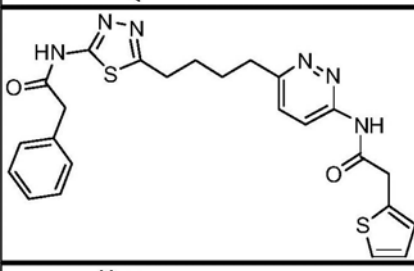
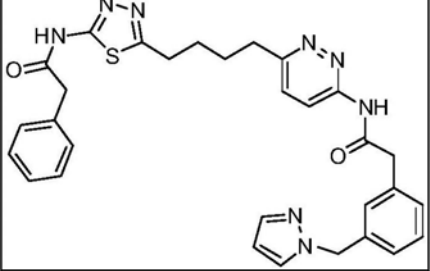
[0179]

483		
484		
485		
486		
487		
488		

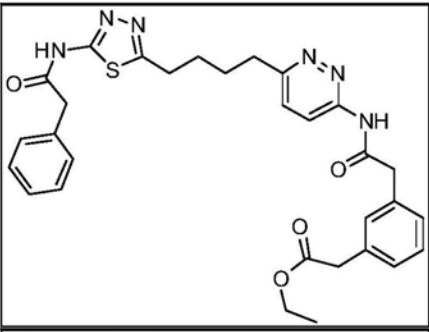
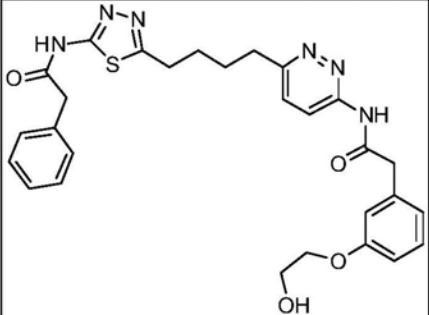
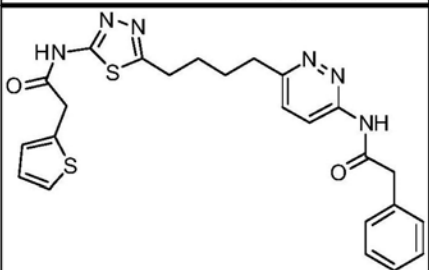
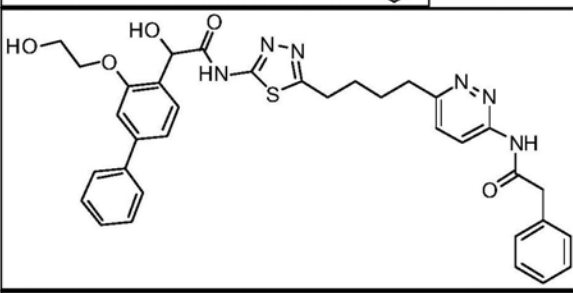
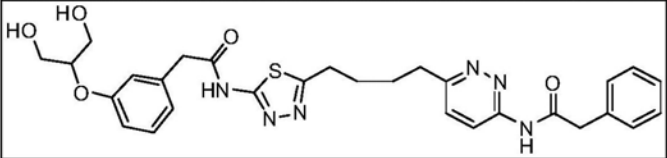
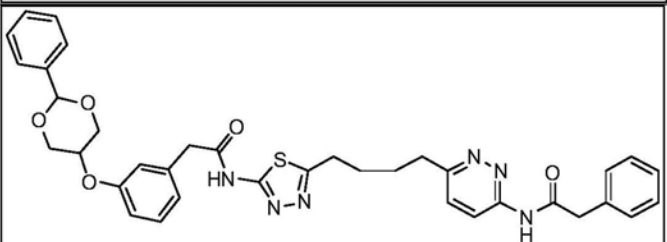
[0180]

489	
490	
491	
492	
493	
494	

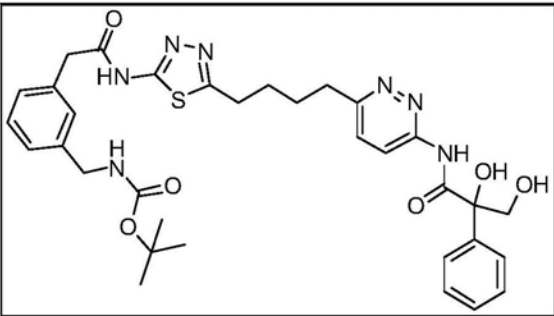
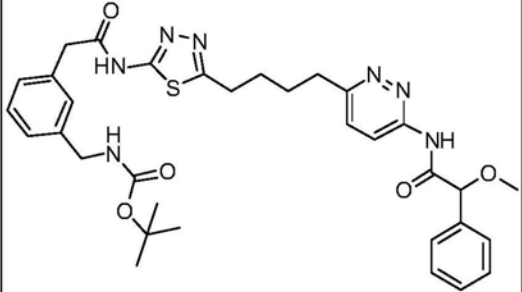
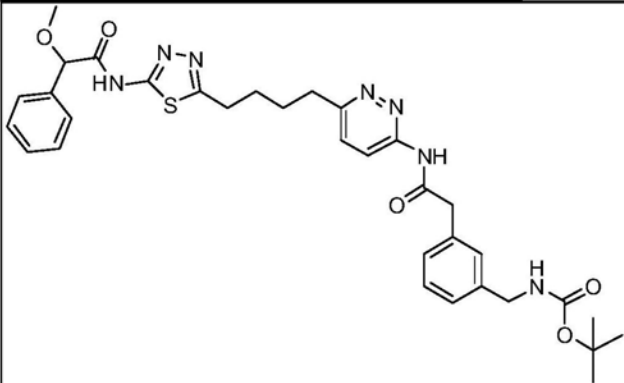
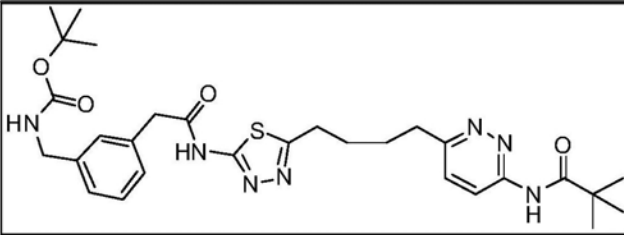
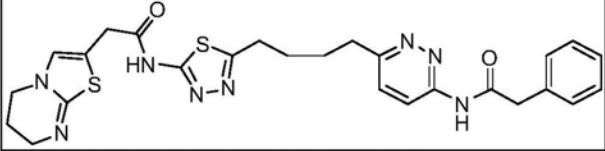
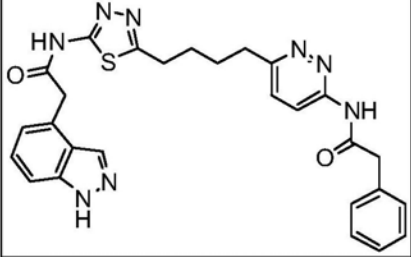
[0181]

495		
496		
497		
498		
499		
500		

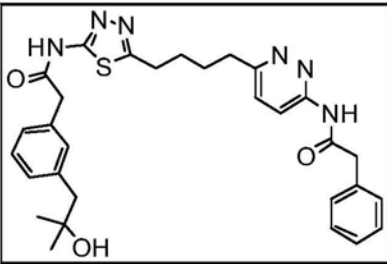
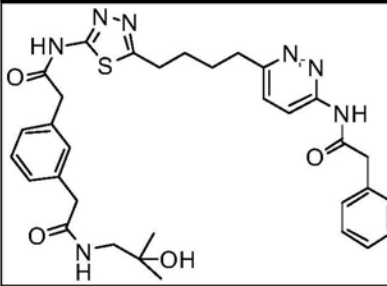
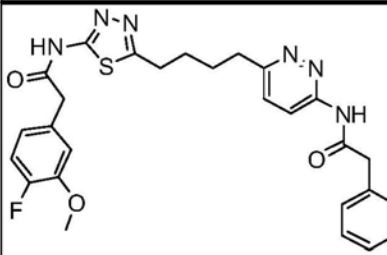
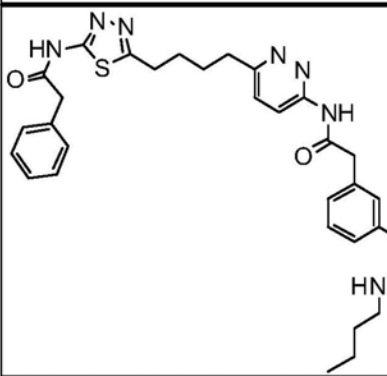
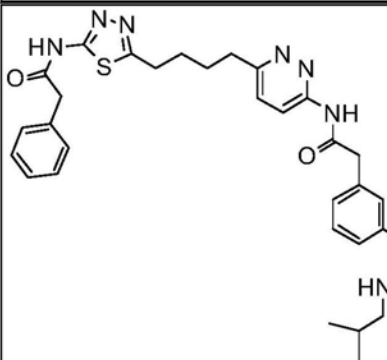
[0182]

501		
502		
503		
504		
505		
506		

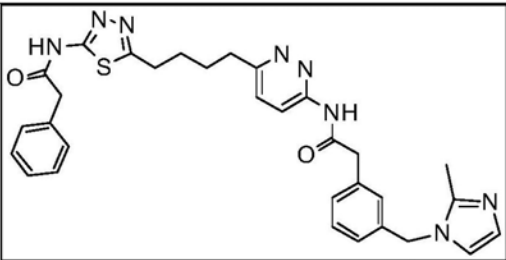
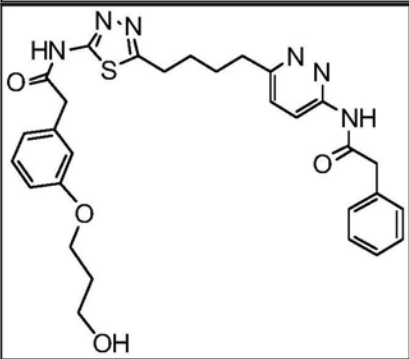
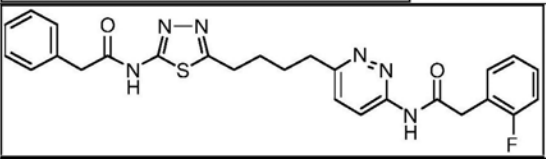
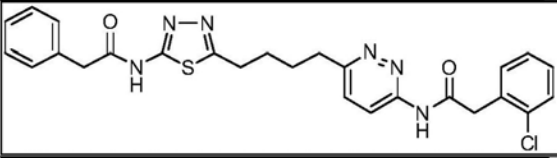
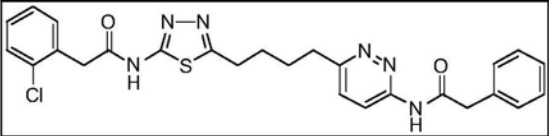
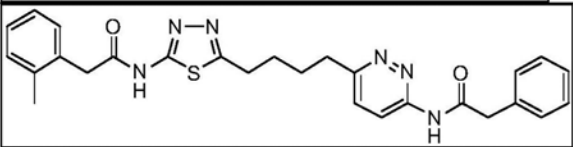
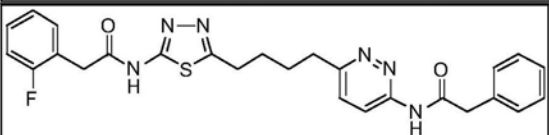
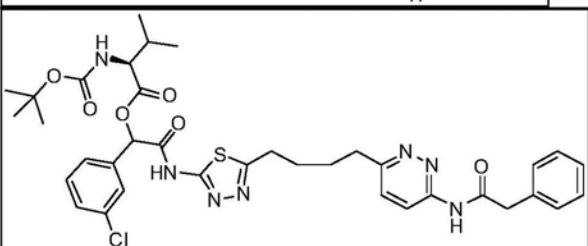
[0183]

507	
508	
509	
510	
511	
512	

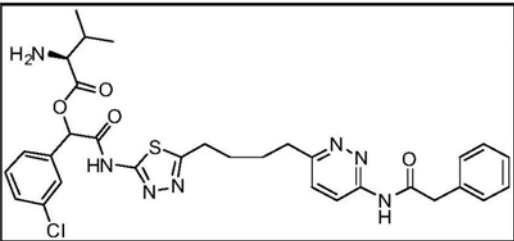
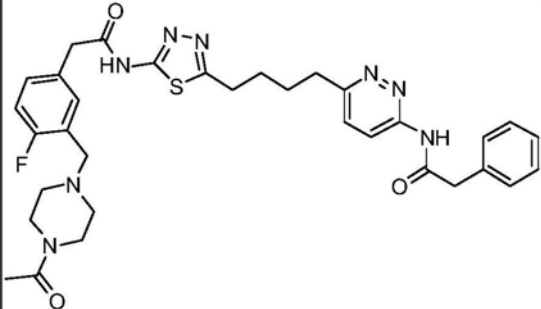
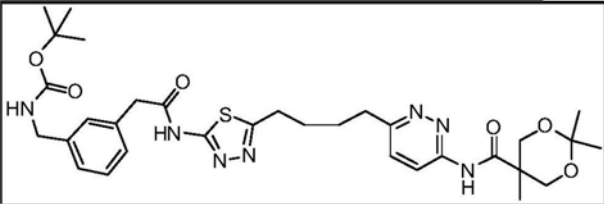
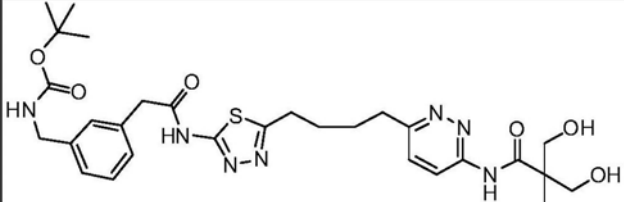
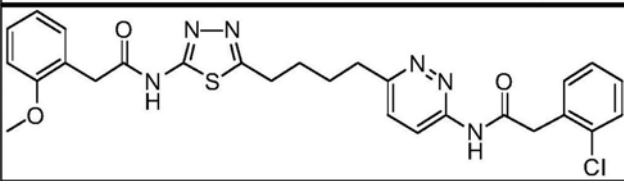
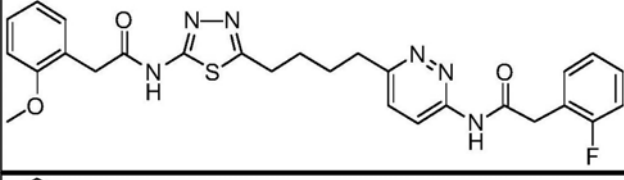
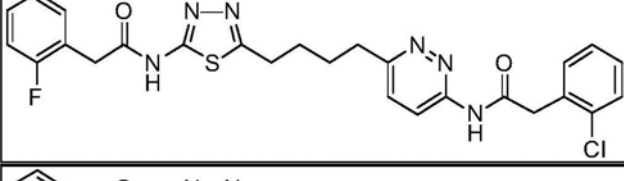
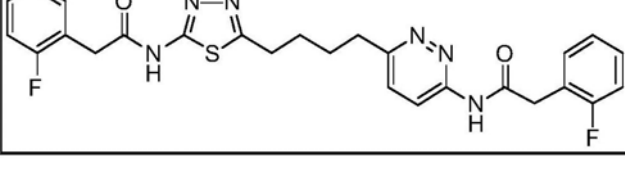
[0184]

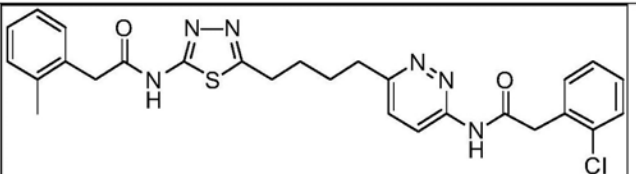
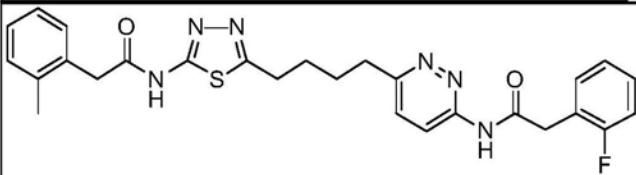
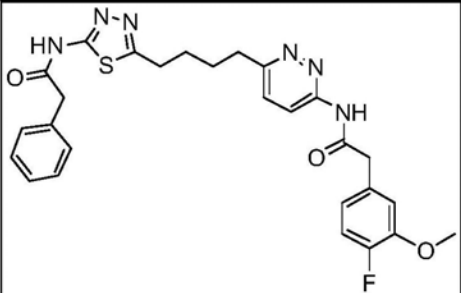
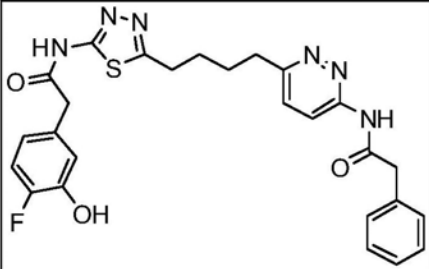
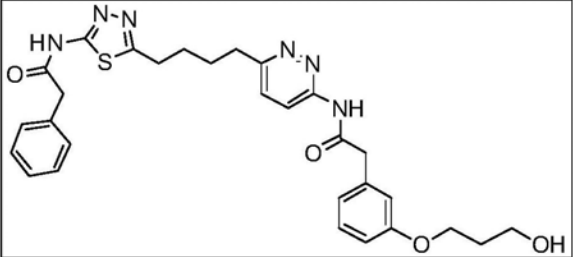
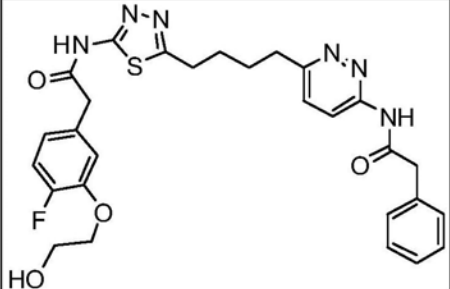
513		
514		
515		
516		
517		

[0185]

518	
519	
520	
521	
522	
523	
524	
525	

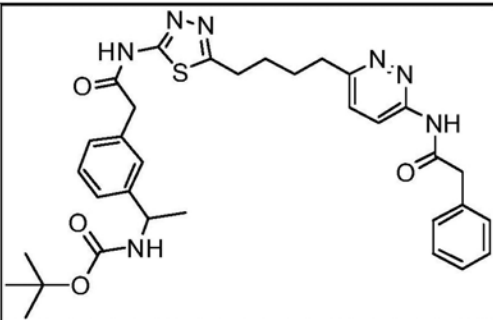
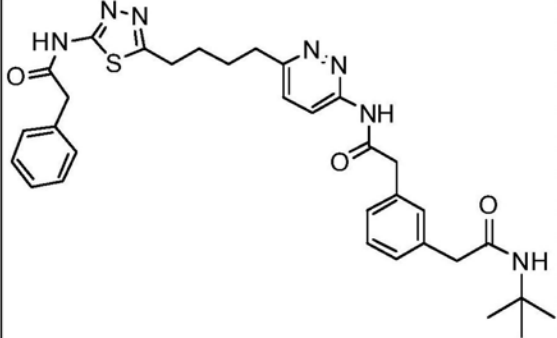
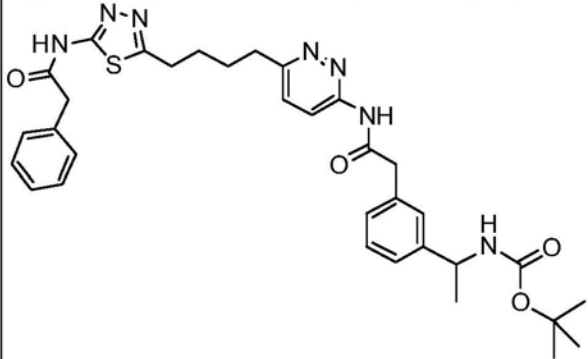
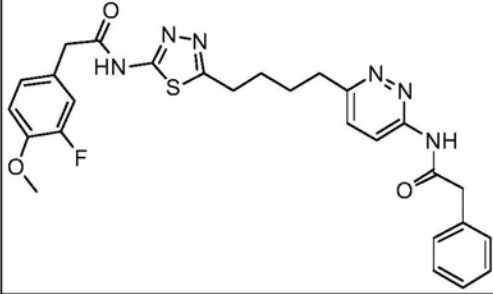
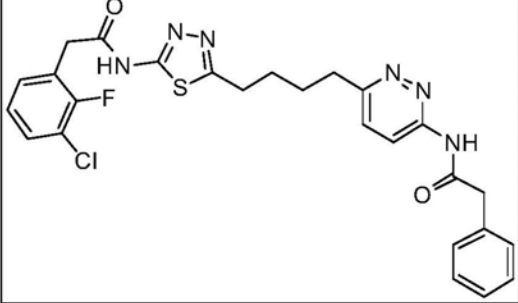
[0186]

526	
528	
529	
530	
531	
532	
533	
534	

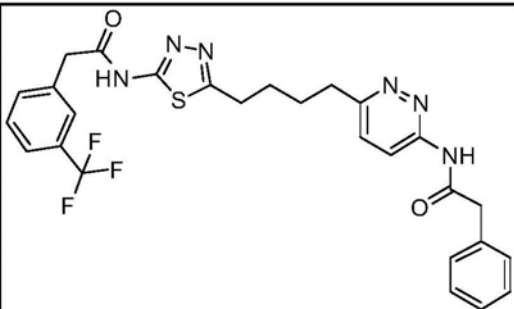
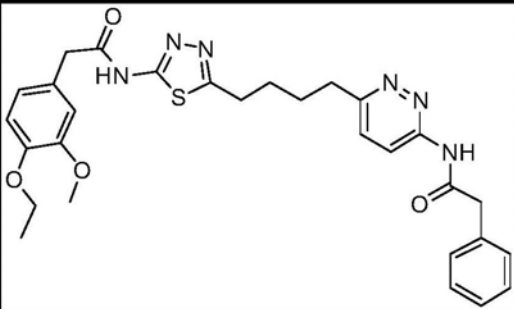
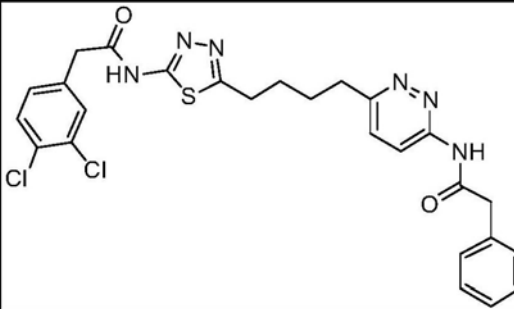
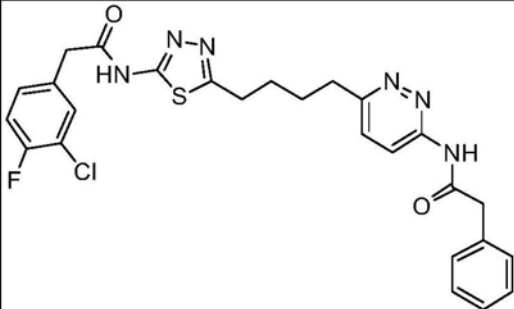
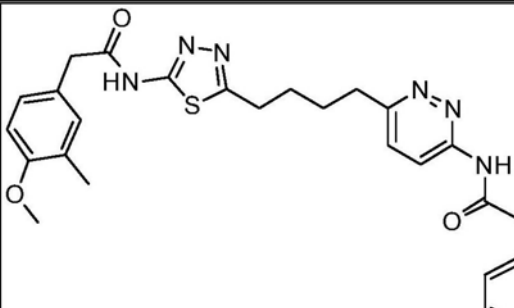
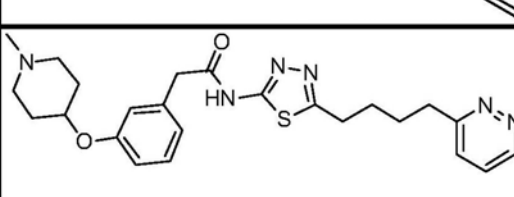
535		
536		
537		
538		
539		
540		

[0187]

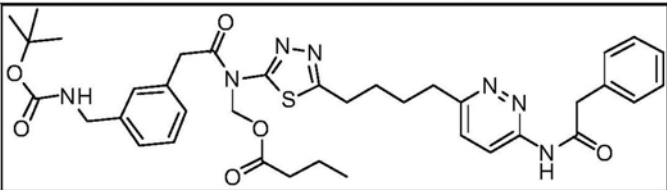
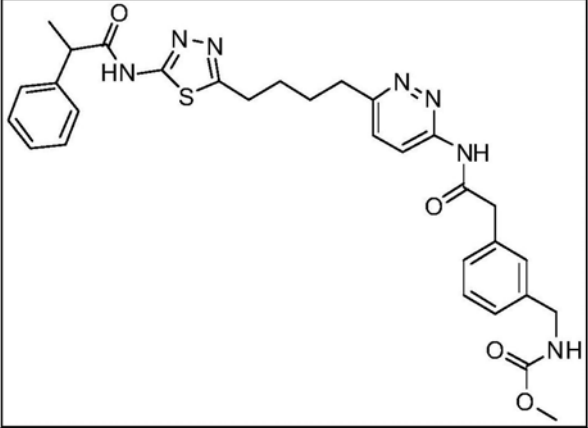
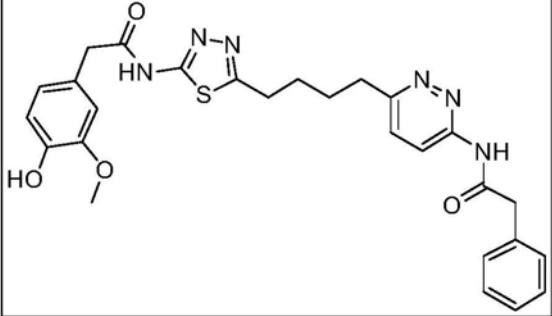
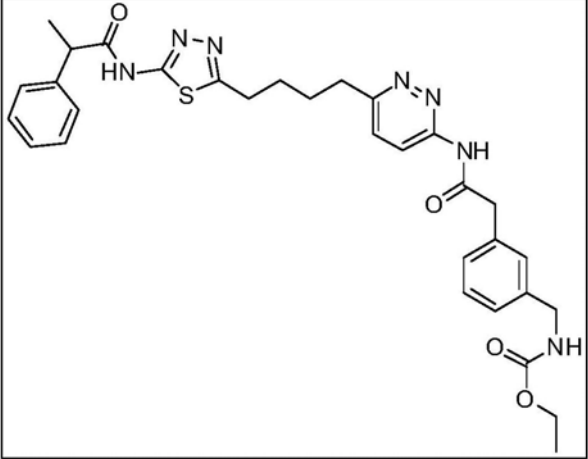
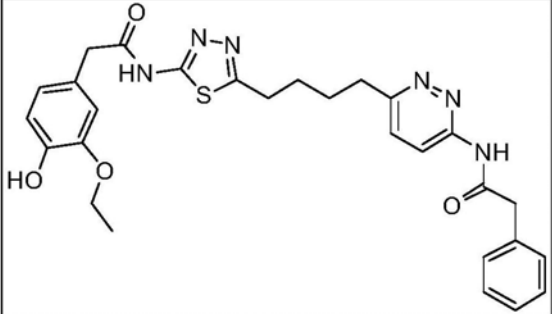
[0188]

541		
542		
543		
544		
545		

[0189]

546	
547	
548	
549	
550	
551	

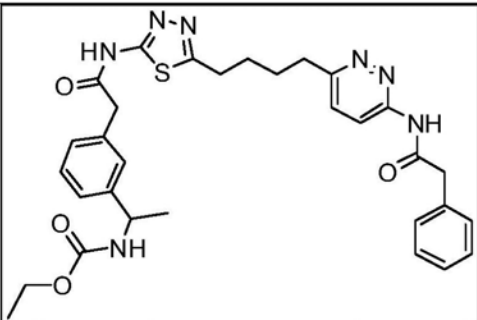
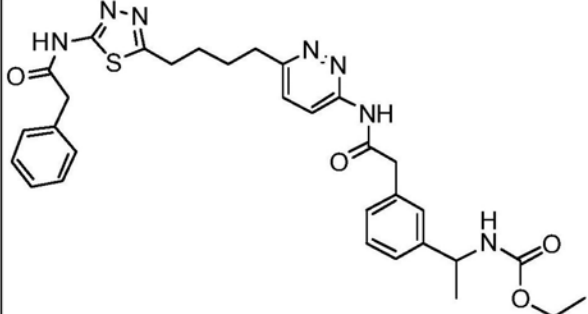
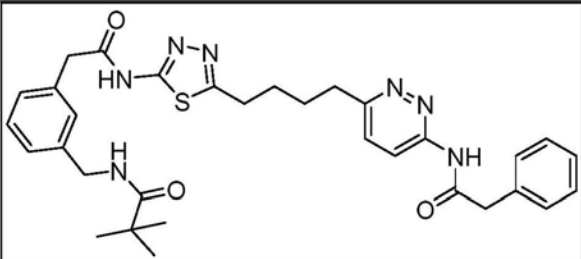
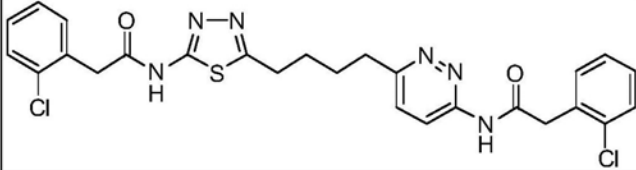
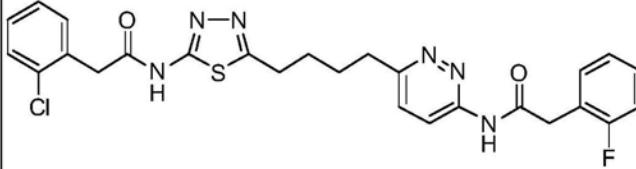
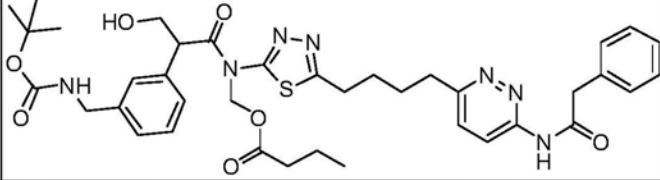
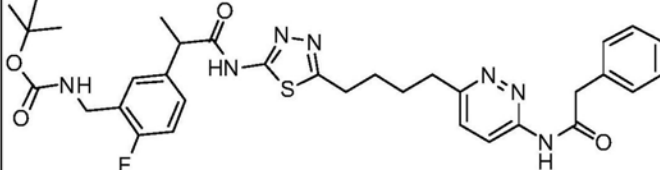
[0190]

552	
553	
554	
555	
556	

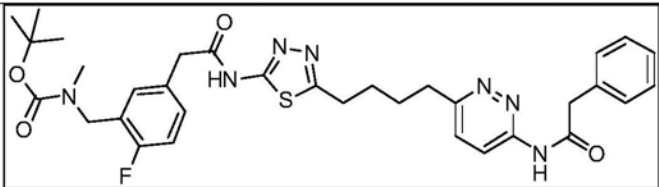
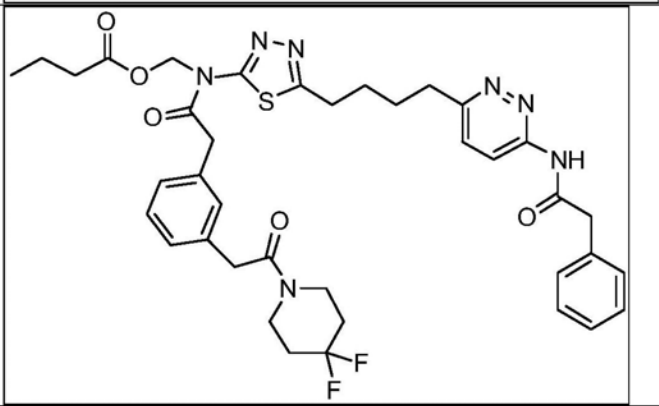
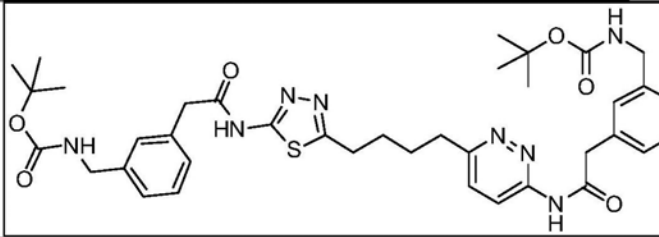
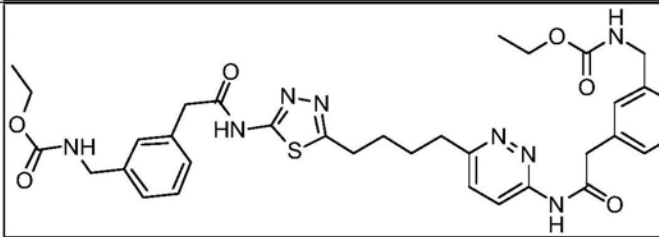
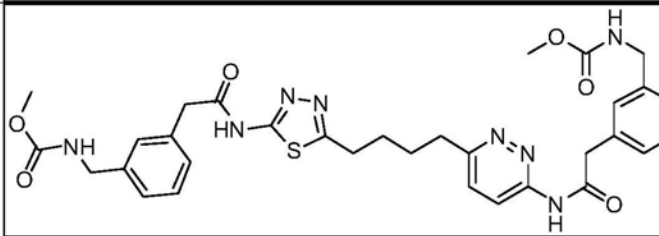
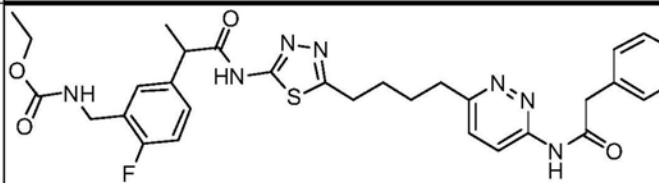
[0191]

557	
558	
559	
560	
561	

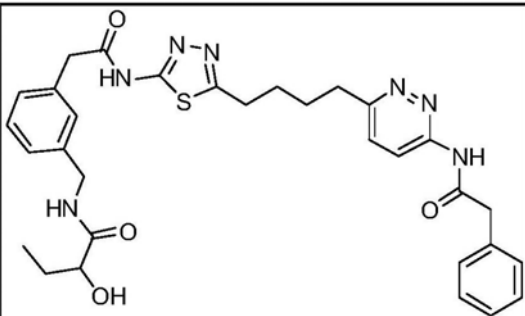
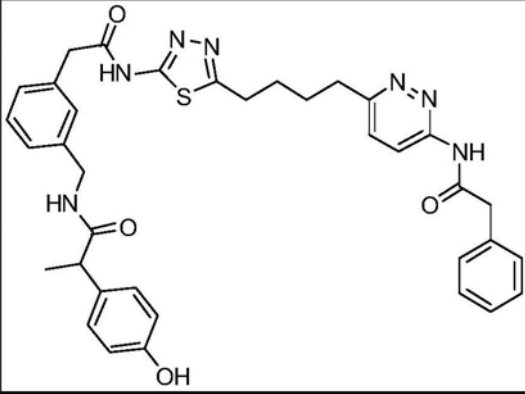
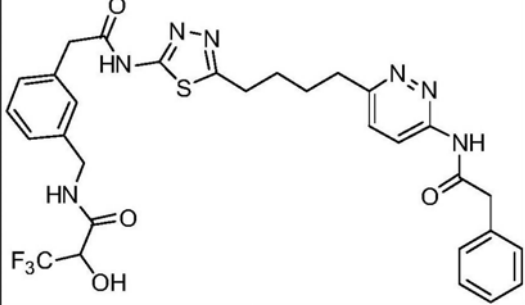
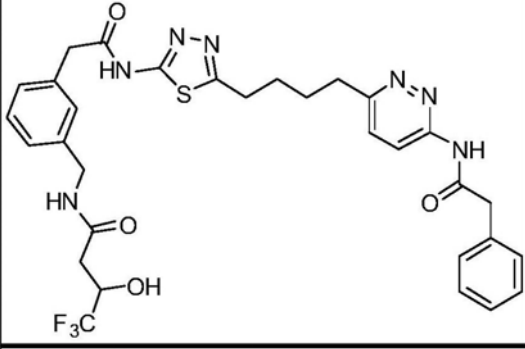
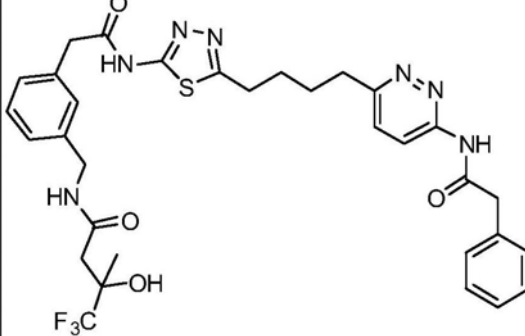
[0192]

562		
563		
564		
565		
566		
567		
568		

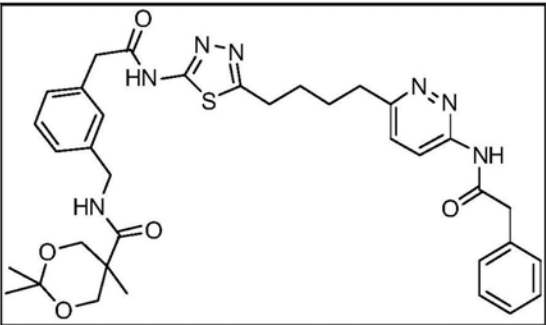
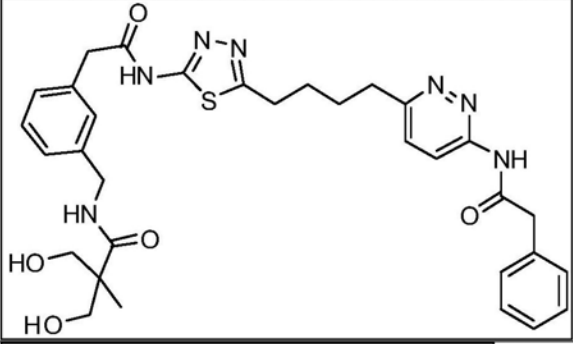
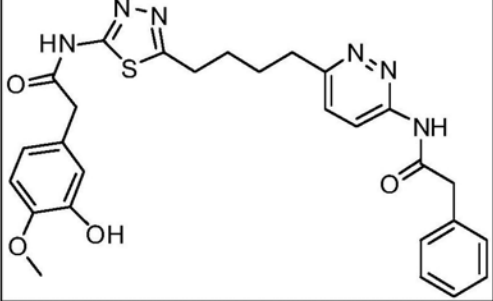
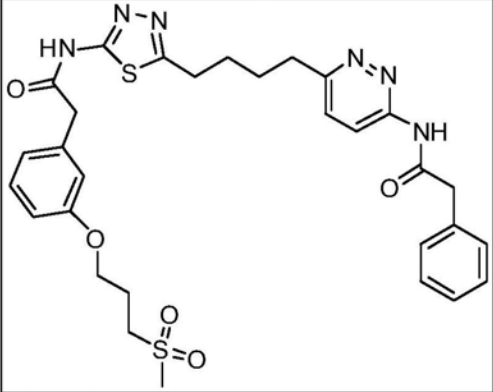
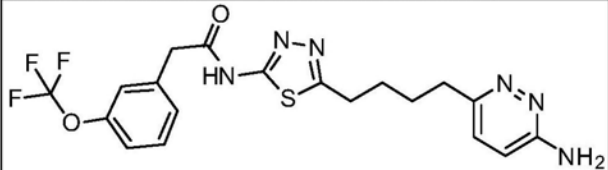
[0193]

569	
570	
571	
572	
573	
574	

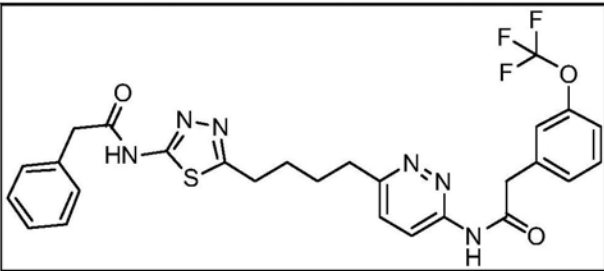
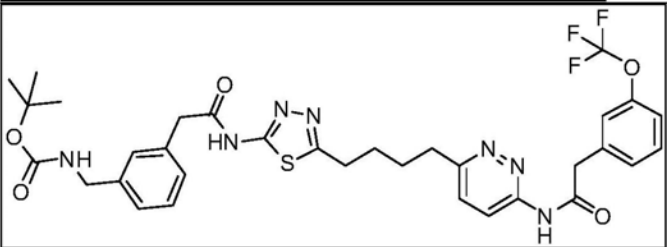
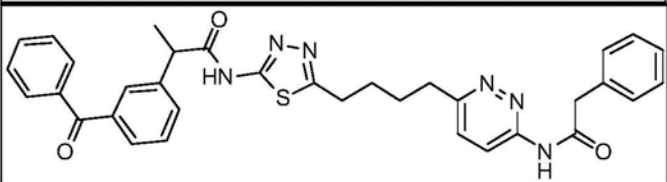
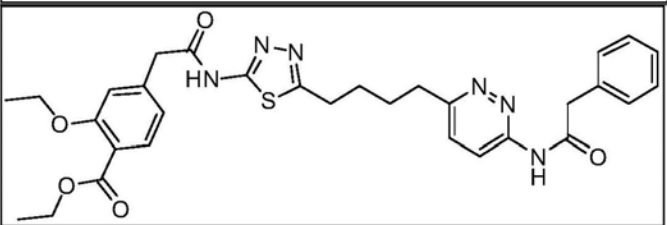
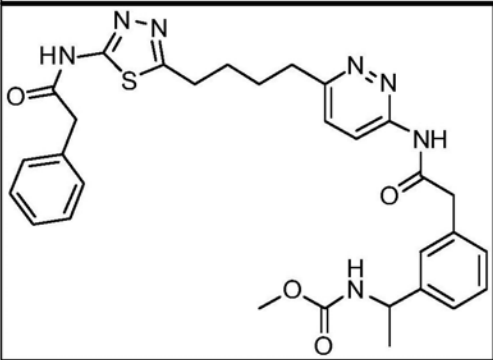
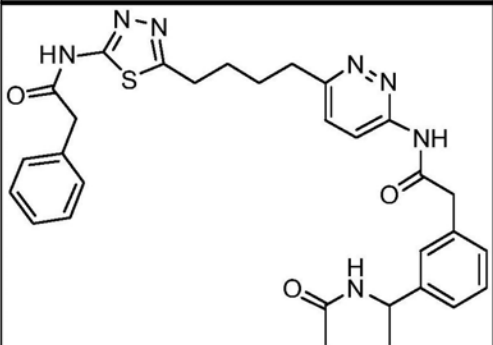
[0194]

575	
576	
577	
578	
579	

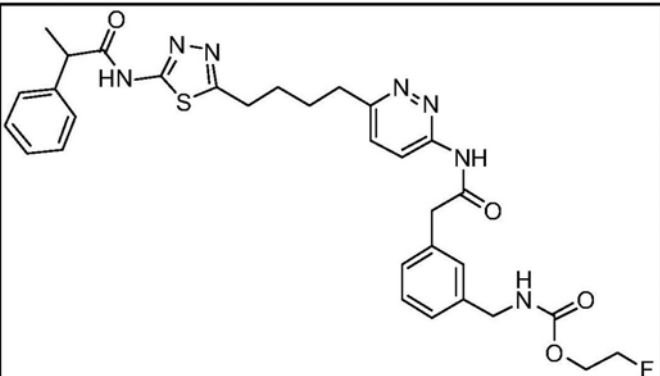
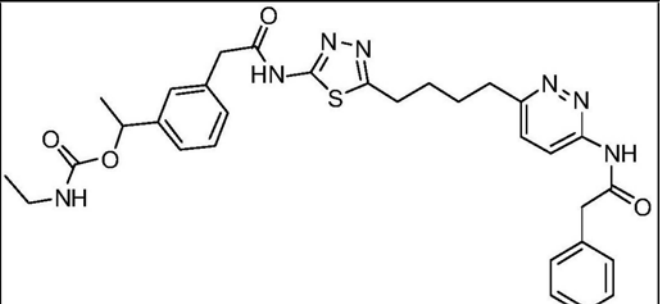
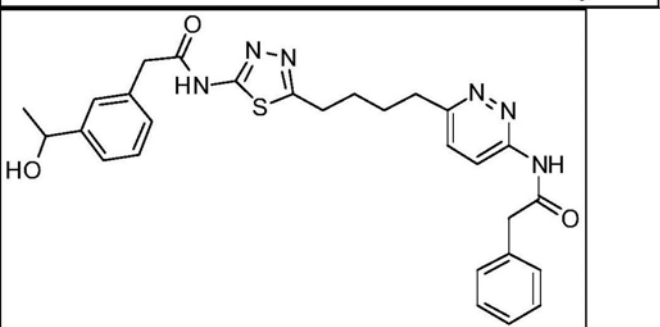
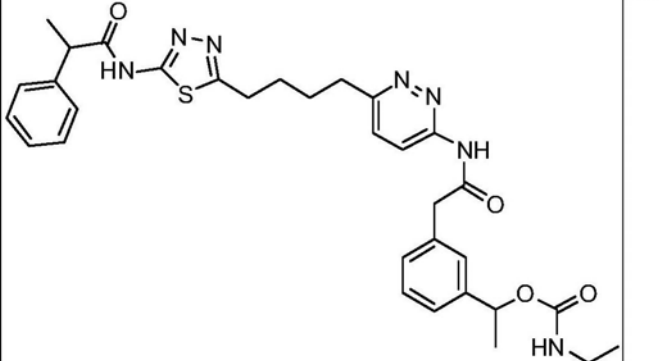
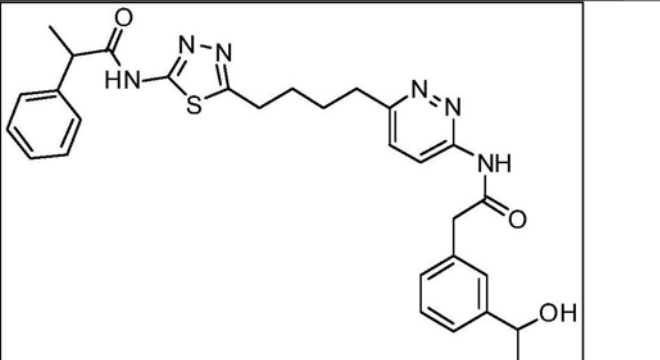
[0195]

580		
581		
582		
583		
584		

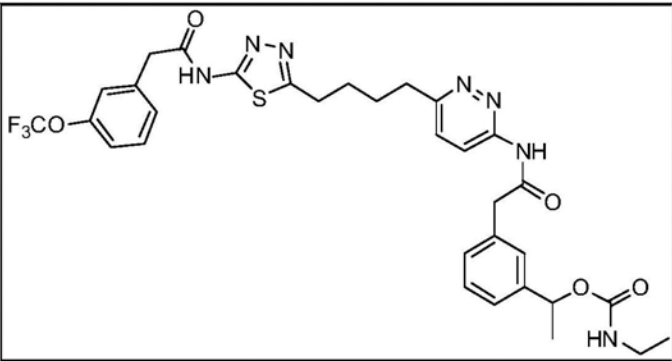
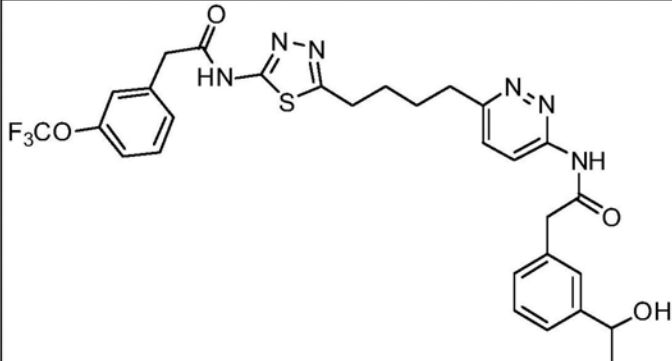
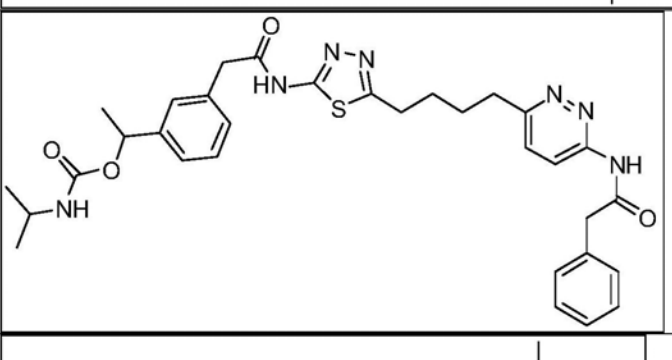
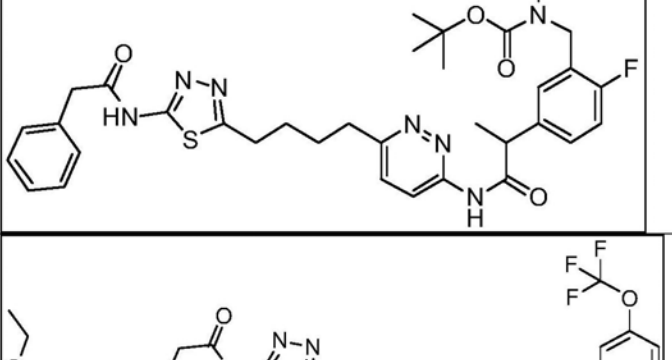
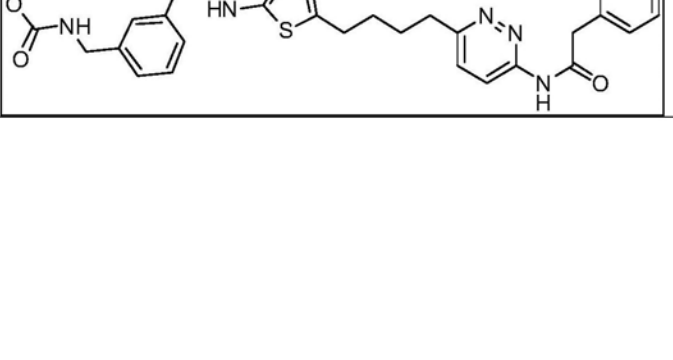
[0196]

585	
586	
587	
588	
589	
590	

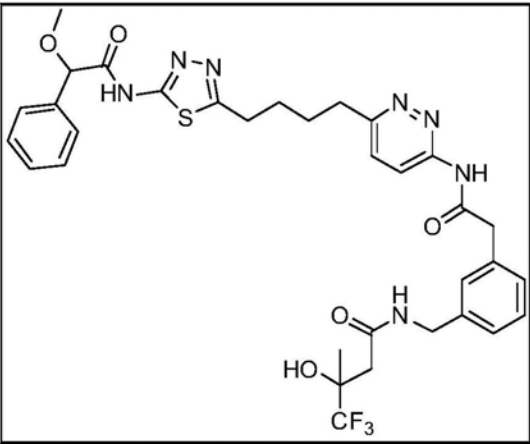
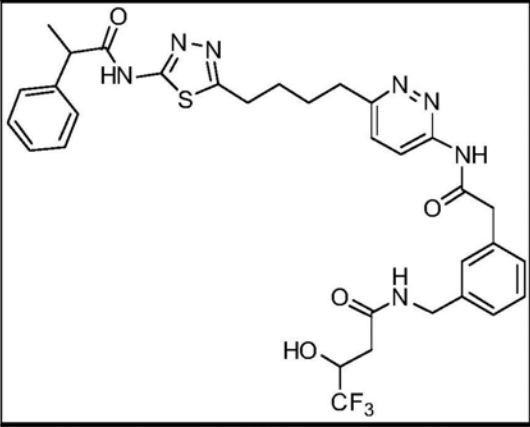
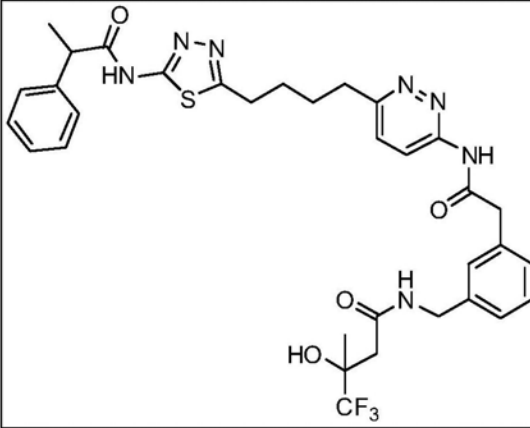
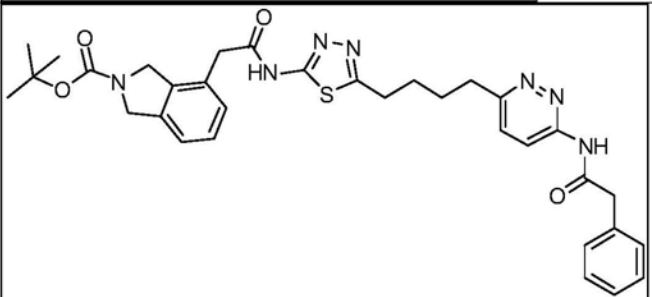
[0197]

591	
592	
593	
594	
595	

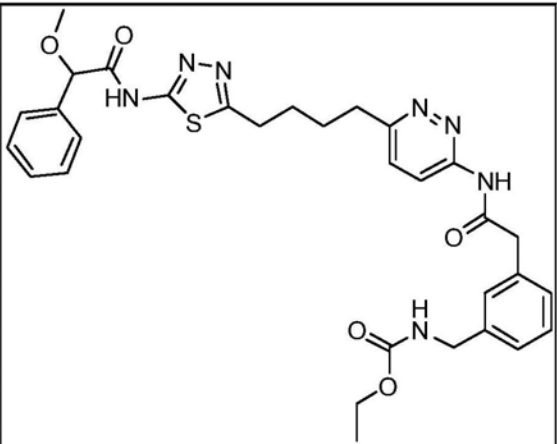
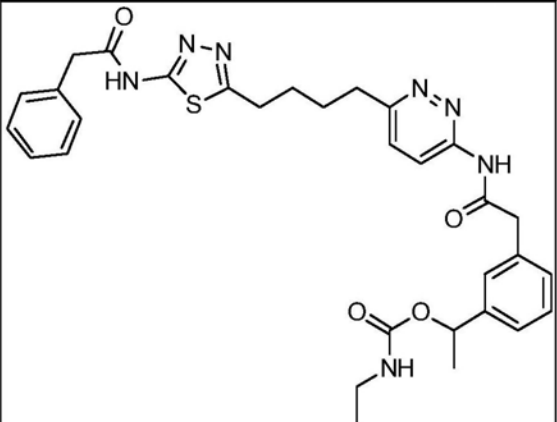
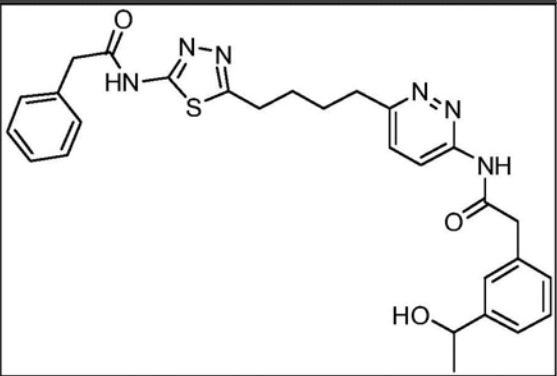
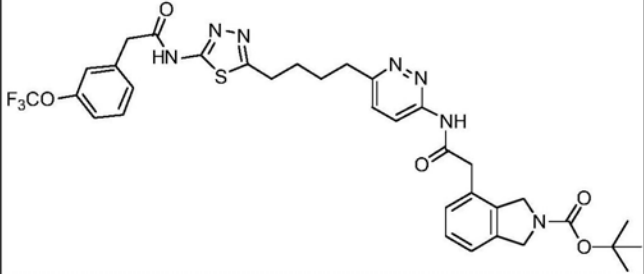
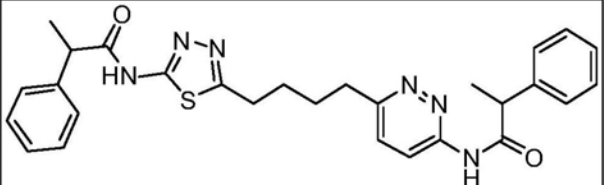
[0198]

596	
597	
598	
599	
600	

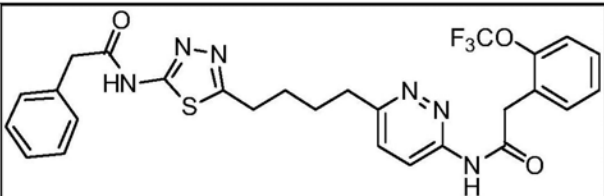
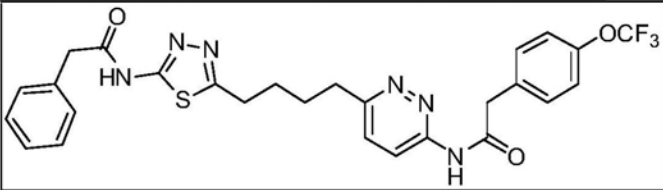
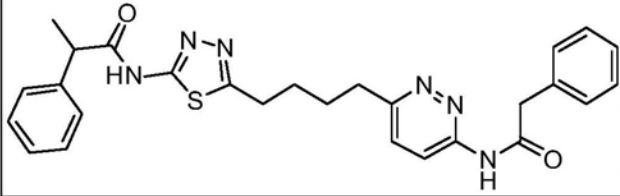
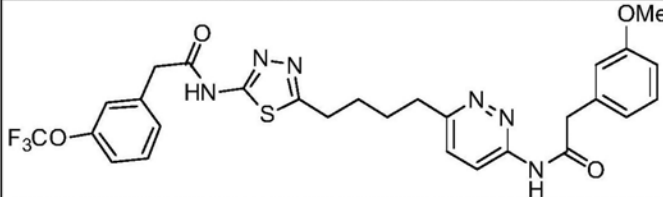
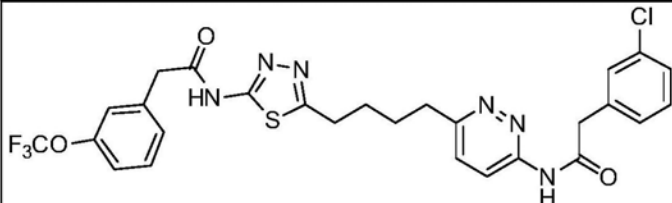
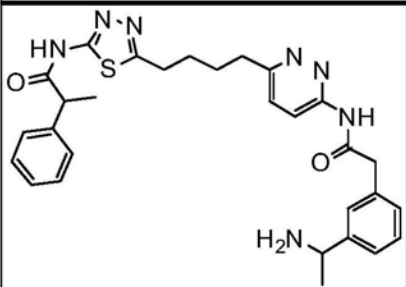
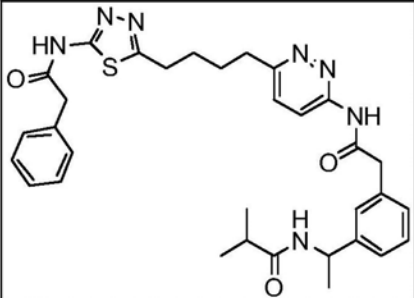
[0200]

605	
606	
607	
608	

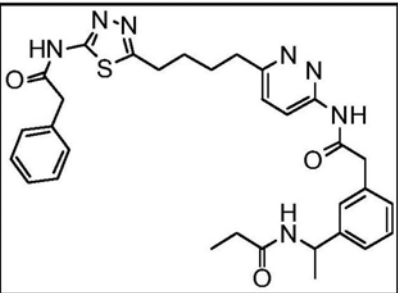
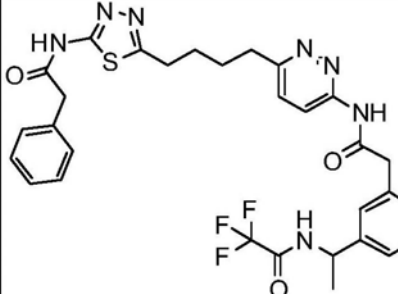
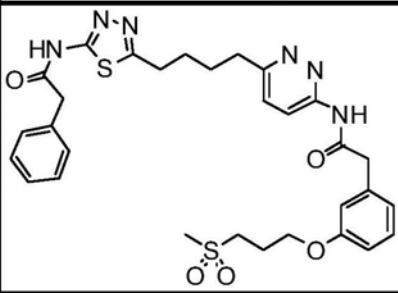
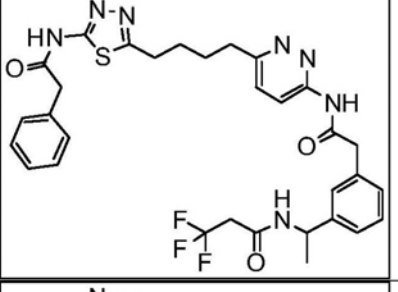
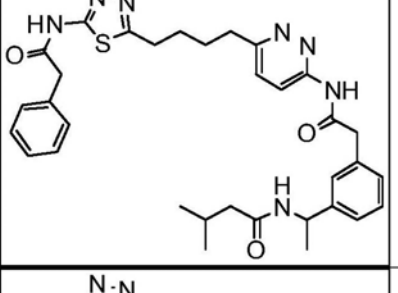
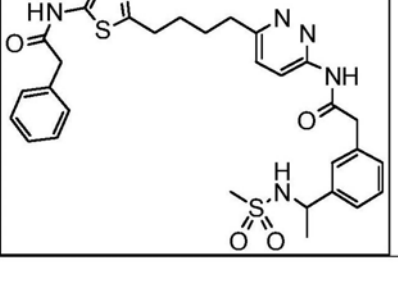
[0201]

609	
610	
611	
612	
613	

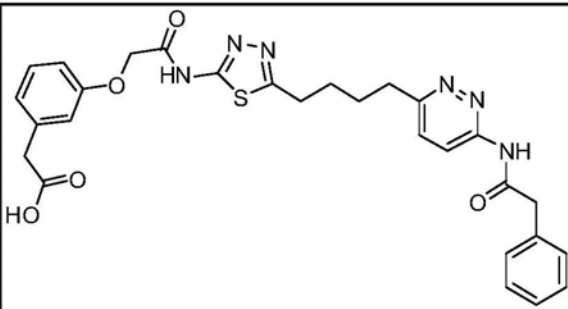
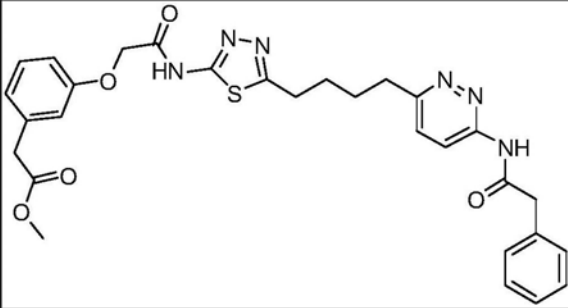
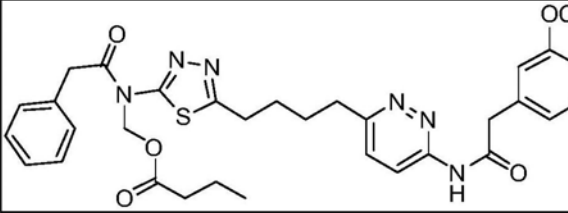
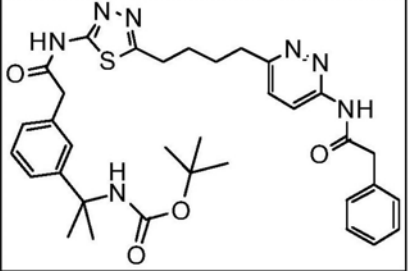
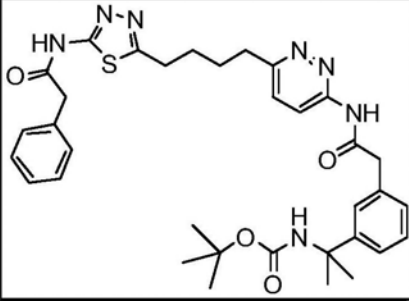
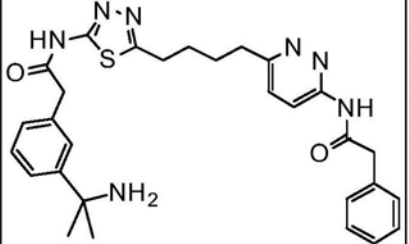
[0202]

614	
615	
616	
617	
618	
619	
620	

[0203]

621	
622	
623	
624	
625	
626	

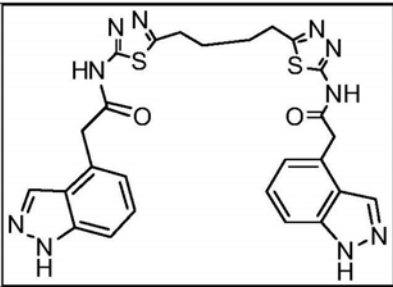
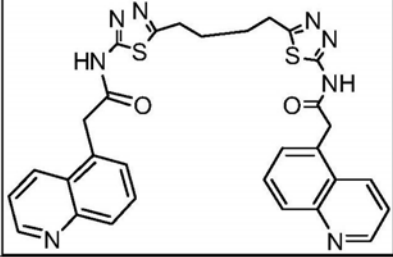
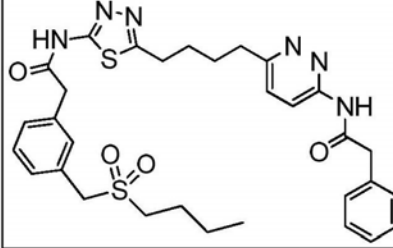
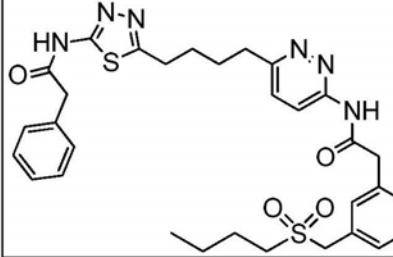
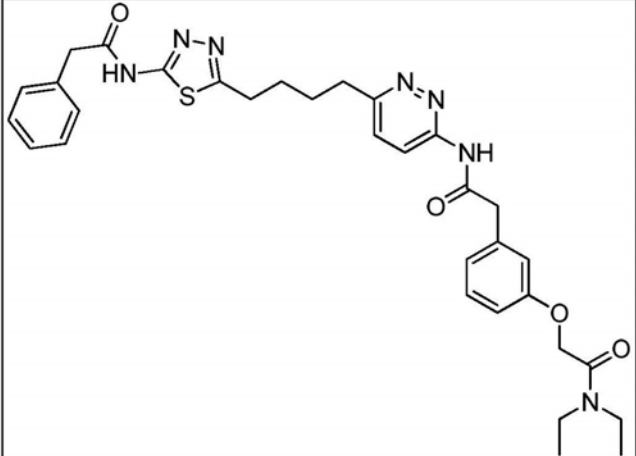
[0204]

627	
628	
629	
630	
631	
632	

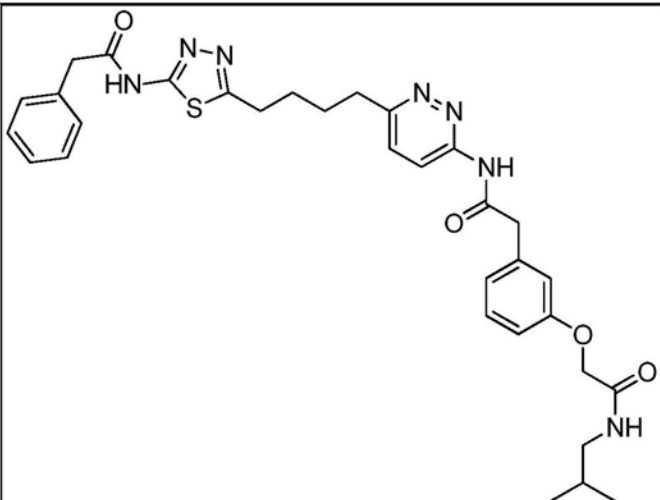
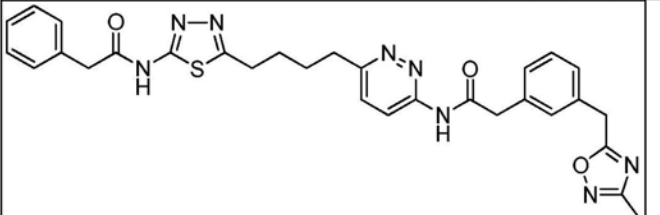
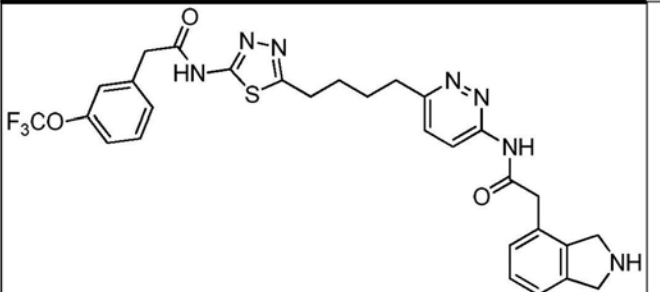
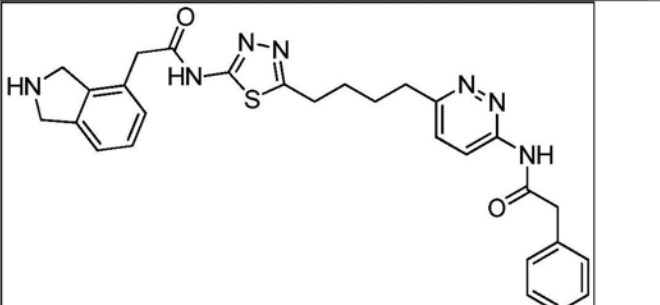
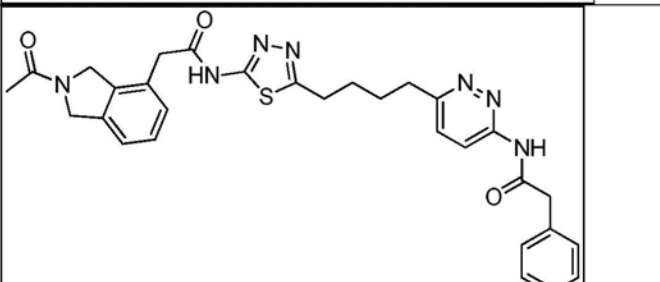
[0205]

633	
634	
635	
636	
637	
638	
639	

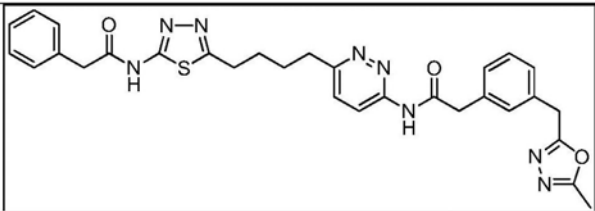
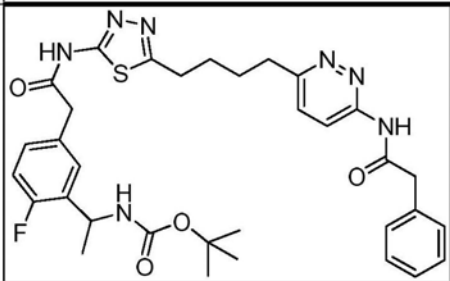
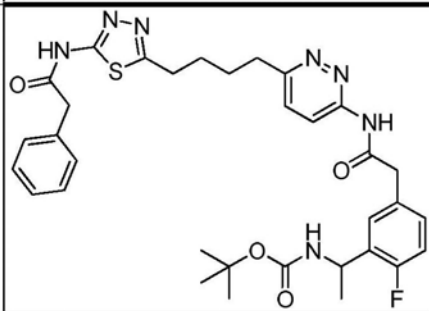
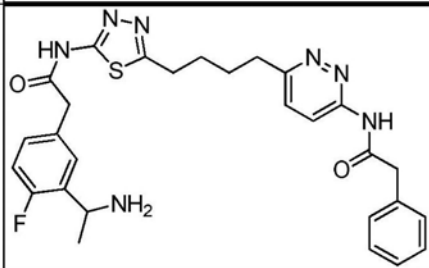
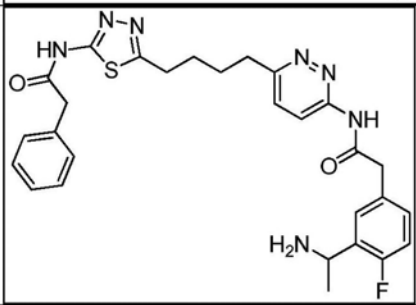
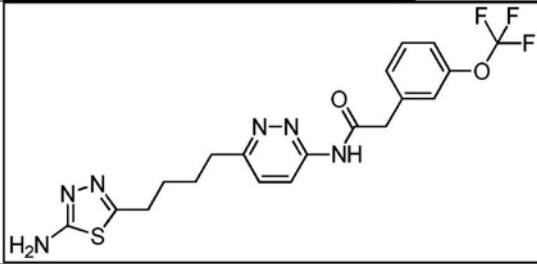
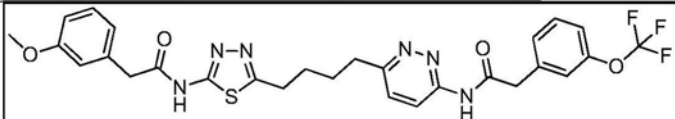
[0206]

640		
641		
644		
645		
646		

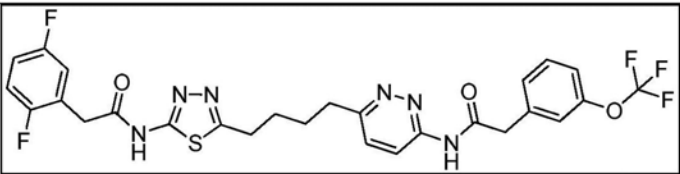
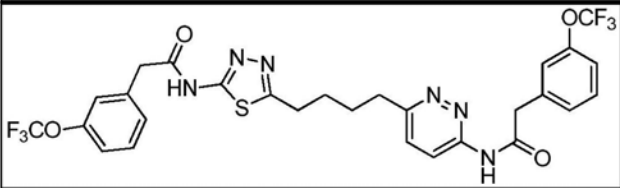
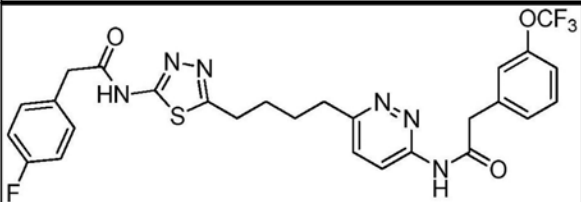
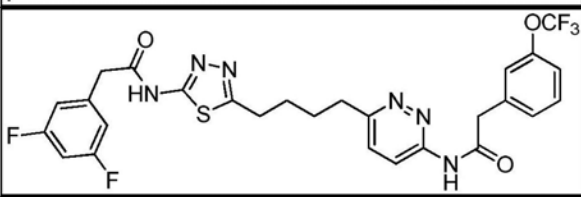
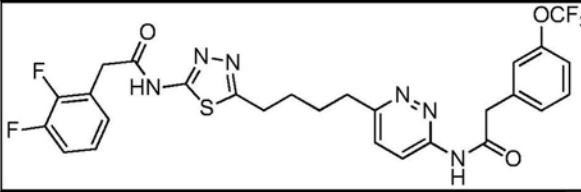
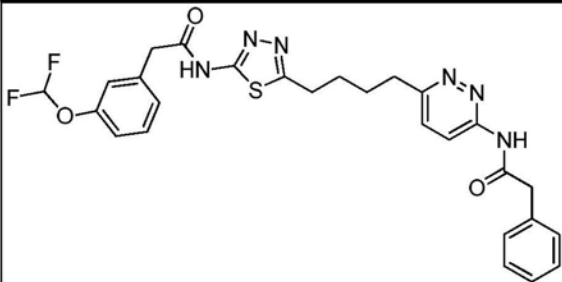
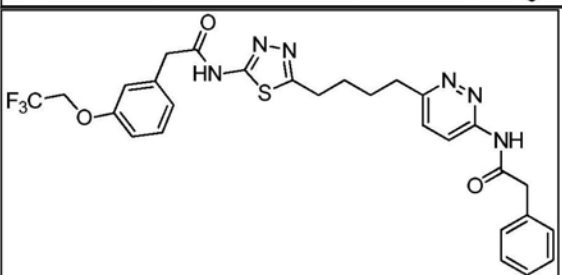
[0207]

647	
648	
649	
650	
651	

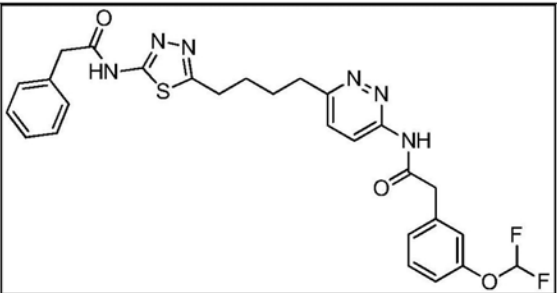
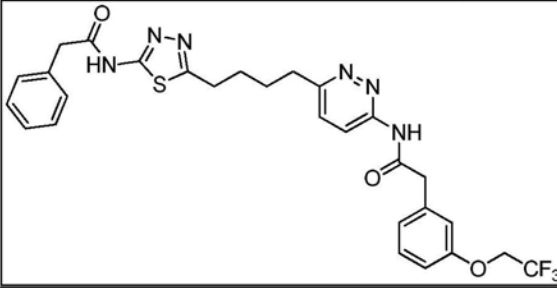
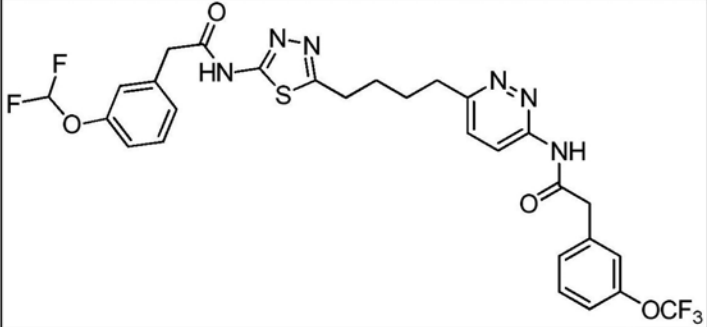
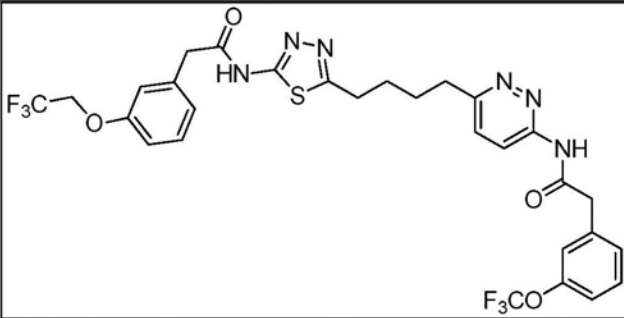
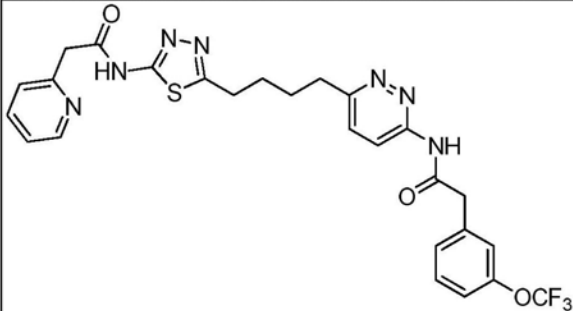
[0208]

652	
653	
654	
655	
656	
657	
658	

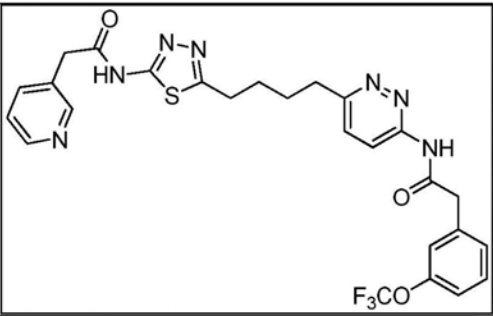
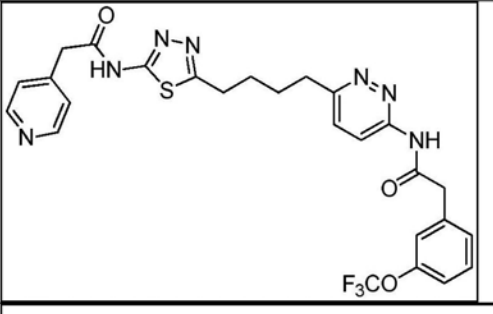
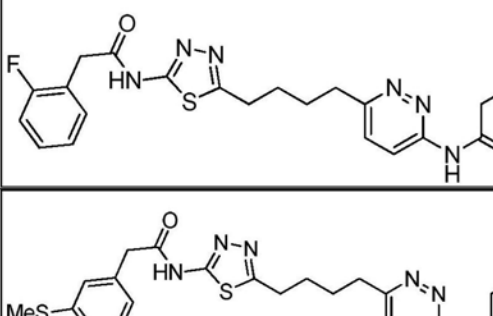
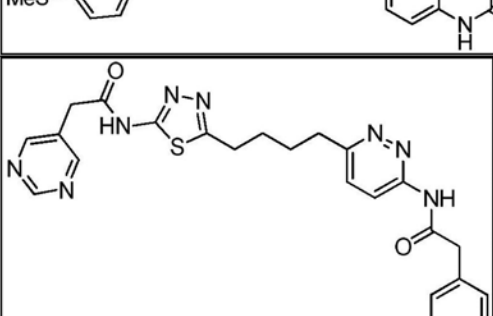
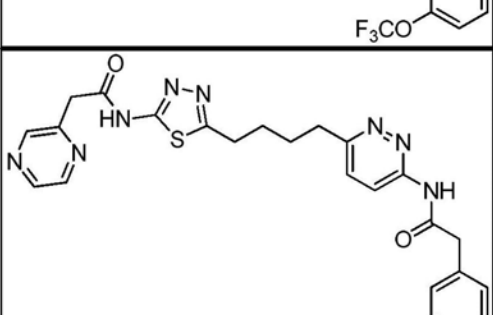
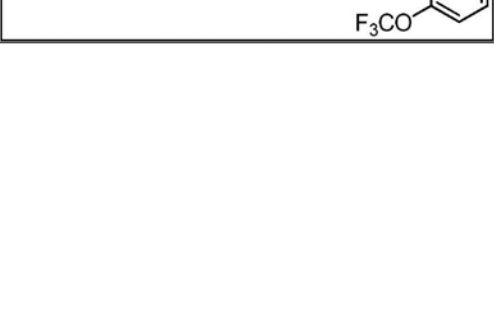
[0209]

659	
660	
661	
662	
663	
664	
665	

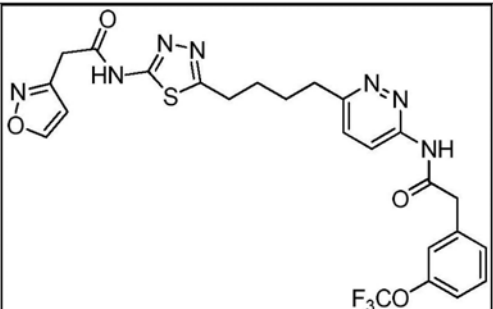
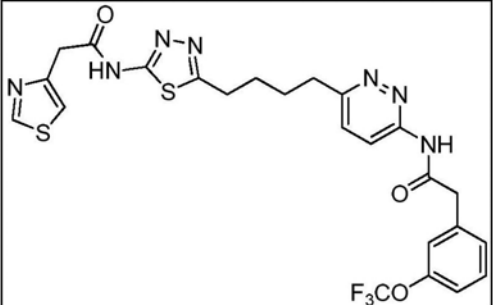
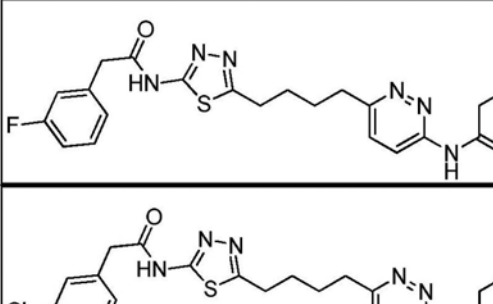
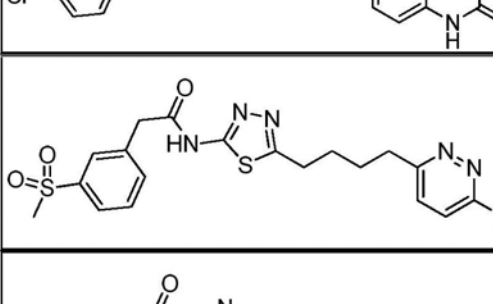
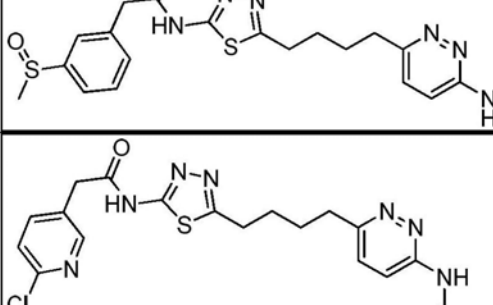
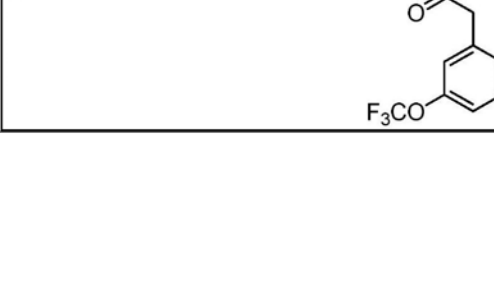
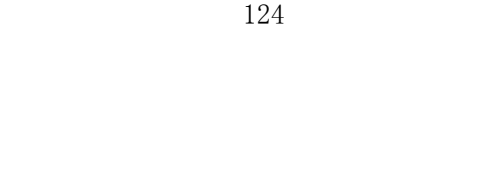
[0210]

666	
667	
668	
669	
670	

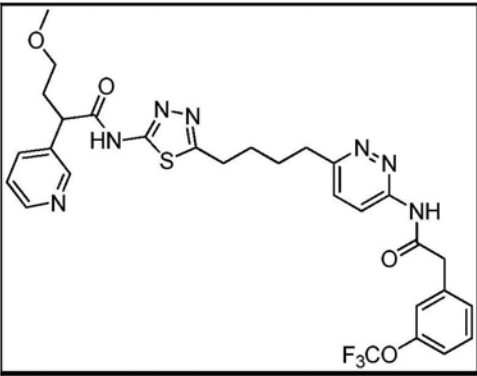
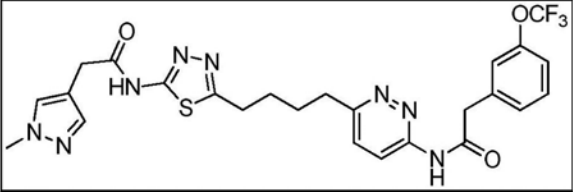
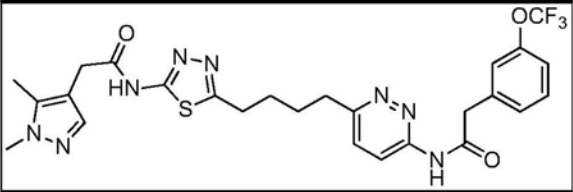
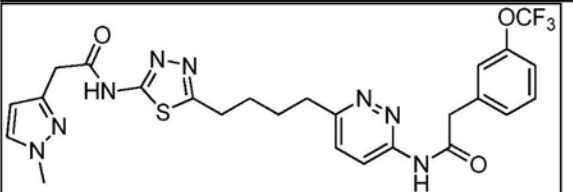
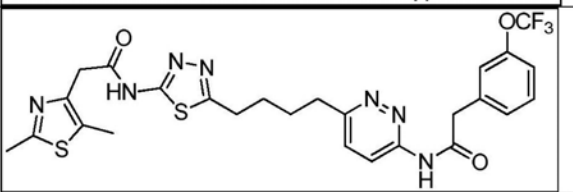
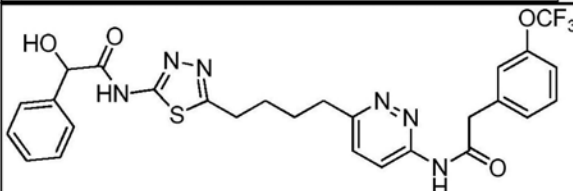
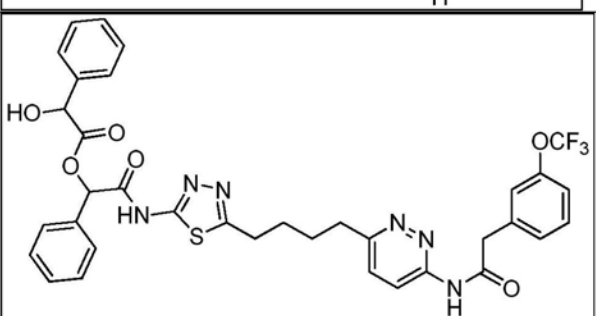
[0211]

671	
672	
673	
674	
675	
676	

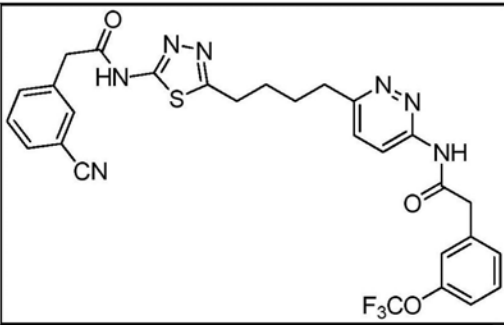
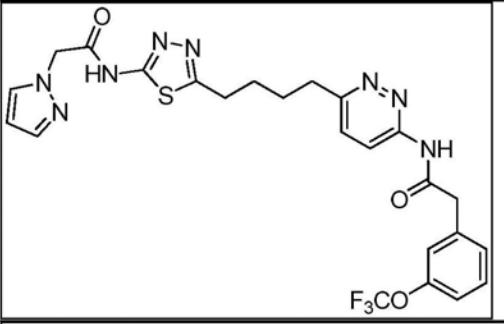
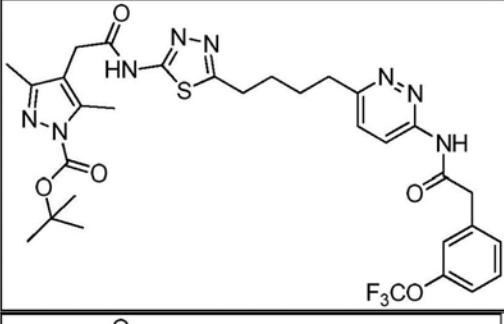
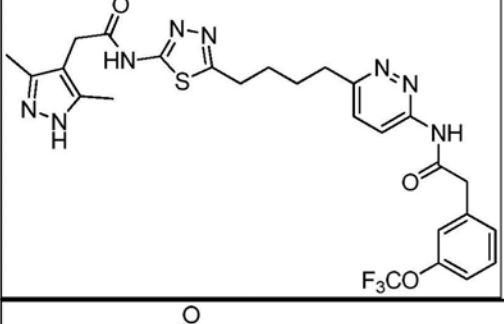
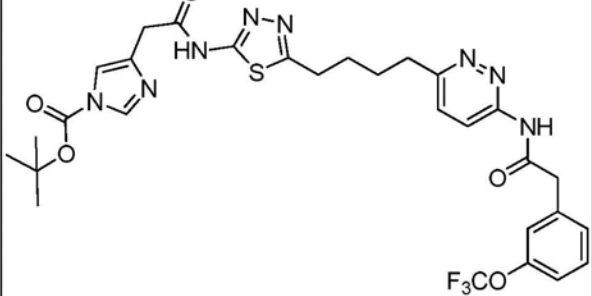
[0212]

677	
678	
679	
680	
681	
682	
683	

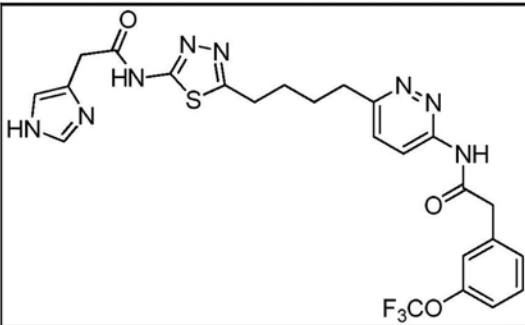
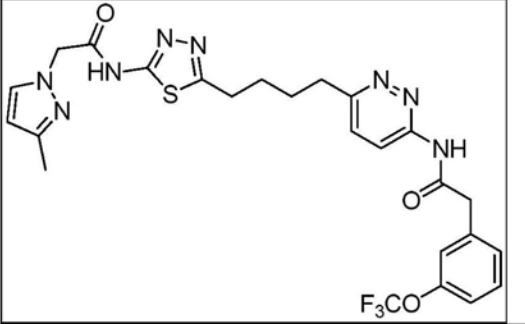
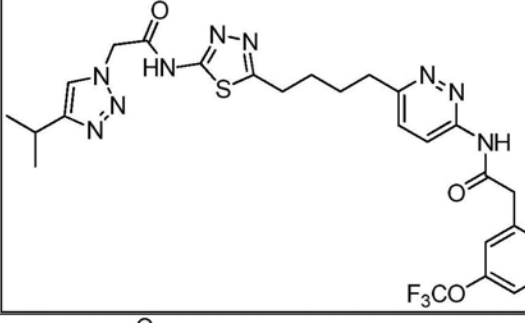
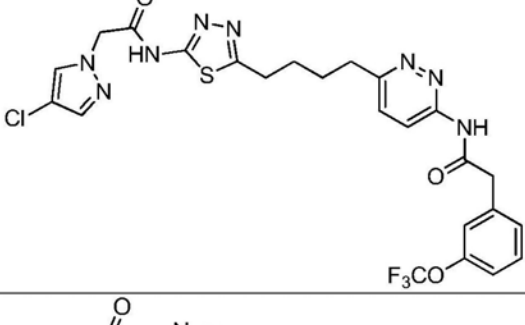
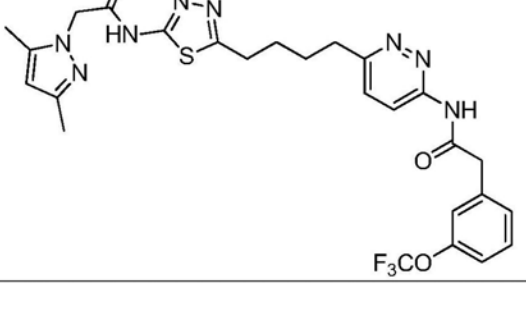
[0213]

684	
685	
686	
687	
688	
689	
690	

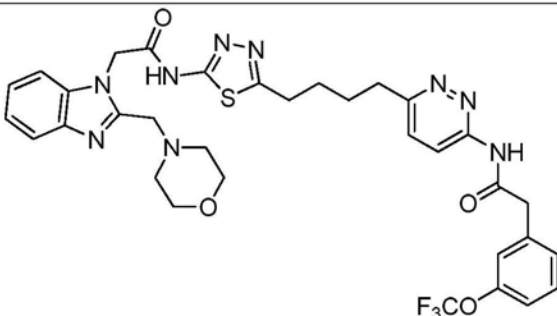
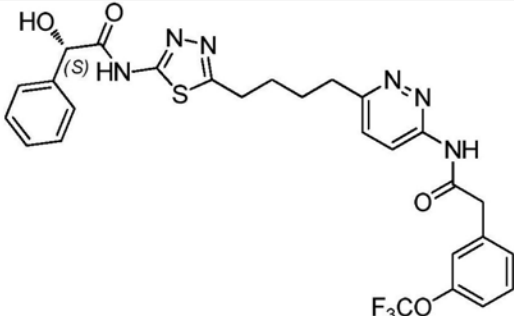
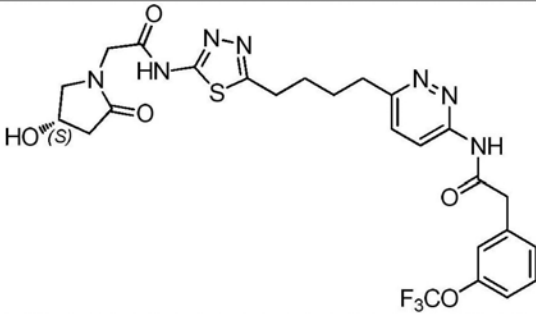
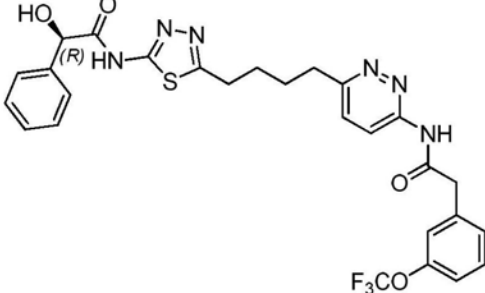
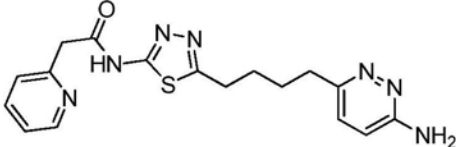
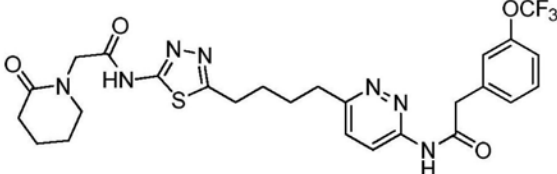
[0214]

692	
693	
694	
695	
696	

[0215]

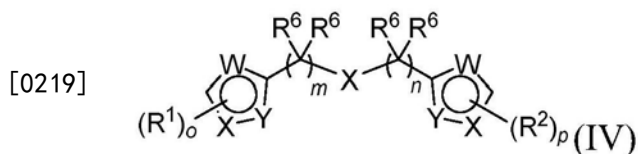
697	
698	
699	
700	
701	

[0216]

702	
703	
704	
705	
706	
707	

708	
709	

[0218] 在文中所述的治疗肺癌的方法的某些实施方案中,所述谷氨酰胺酶抑制剂为具有式(IV)的结构的化合物:



[0220] 其中:

[0221] X为键、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-CH=CH-或-C(O)-;

[0222] W、Y和Z各自独立为-S-、-CH-、-O-、-N-或-NH-,条件是(1)W、Y和Z中的至少一个不是-CH-和(2)当W中的一个-S-且同一个环中的Y是N时,那么同一个环中的Z不是-CH-;

[0223] R¹和R²各自独立为C₁₋₆亚烷基-R⁴、-N(R³)-R⁴、-N(R³)-C(O)-R⁴、-C(O)-N(R³)-R⁴、-N(R³)-C(O)-O-R⁴、-N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴、-O-C(O)-N(R³)-R⁴、-N(R³)-C(O)-C₁₋₆亚烷基-C(O)-R⁴、-N(R³)-C(O)-C₁₋₆亚烷基-N(R³)-C(O)-R⁴或-N(R^{3a})-C(O)-CH₂-N(R³)-C(O)-R⁴;

[0224] R³各自独立为氢、C₁₋₆烷基或芳基;

[0225] R⁴各自独立为C₁₋₆烷基、C₁₋₆烯基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基烷基、杂环基、环烷基或环烷基烷基,其各自被0-3次出现的R⁵取代,或两个相邻的R⁵部分与它们连接的原子一起形成杂环基、杂芳基、环烷基或芳基;

[0226] R⁵各自独立为氧代(=O)、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、卤素、-OH、-SH、-OCF₃、-SO₂-C₁₋₆烷基、-NO₂、-N(R⁷)-C(O)-C₁₋₆烷基、-N(R⁶)₂、-O-C(O)-C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、(C₃₋₇环烷基)烷基、芳基、芳基氧基、-C(O)-芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基烷基或杂环基,其中各个芳基、杂芳基或杂环基进一步被0-3次出现的R⁷取代;

[0227] R⁶各自独立为氢、氟、OH或C₁₋₆烷基;

[0228] R⁷各自独立为氢、C₁₋₆烷基、-OH、-SH、氰基、卤素、-CF₃、-OCF₃、-SO₂-C₁₋₆烷基、-NO₂、-N(R⁷)-C(O)-C₁₋₆烷基、-N(R⁶)₂或C₁₋₆烷氧基;

[0229] m为1、2或3;

[0230] n为1、2或3;条件是当X是键时,m和n之和为3-6,且当X为-S-、-S(O)-、-SO₂-、-CH=CH-或-C(O)-时,m和n之和为2-4;

[0231] o为1、2或3;和

[0232] p为1、2或3;

[0233] 前提是:(1)当X为-S-,m和n均为2,R⁶各自为H时,那么(i)R¹和R²不都是-NHC(O)-

R^4 , 其中 R^4 为 C_{1-6} 烷基、单环芳基、单环杂芳基、单环芳烷基、单环杂芳烷基且 R^4 的每个成员被0-3次出现的 R^5 取代; 和(ii) R^1 和 R^2 不都是-NHC(O)O-甲基、-NHC(O)O-乙基、-NHC(±)-6-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮基或-NHC(O)NH-苯基, 其中所述-NHC(O)NH-苯基部分的所述苯基任选被1或2个选自甲基、硝基和卤素的基团取代;

[0234] (2) 当X为-S-, m和n均为1, R^6 各自为H时, 那么(i) R^1 和 R^2 不都是-NH-苯基或-NH-4-甲氧基-苯基;

[0235] (3) 当X为键, m和n之和为3, R^6 各自为H时, 那么 R^1 和 R^2 不都是NHC(O)-苯基;

[0236] (4) 当X为键, m和n均为2, R^6 各自为H时, 那么 R^1 和 R^2 不都是-NHC(O)-呋喃基、-NHC(O)-苯基、-NHC(O)-邻甲氧基-苯基、-NHC(O)- C_{1-6} 烷基、-NH-苄基或-NH-苯基, 其中所述-NH-苯基部分的所述苯基被0-3次出现的 R^5 取代;

[0237] (5) 当X为键, m和n之和为5, R^6 各自为H时, 那么 R^1 和 R^2 不都是-NHC(O)- C_{1-6} 烷基、-NHC(O)-环己基或-NH-苯基, 其中所述-NH-苯基部分的所述苯基任选被甲基取代; 和

[0238] (6) 当X为键, m和n均为3, R^6 各自为H时, 那么 R^1 和 R^2 不都是NH-苯基。

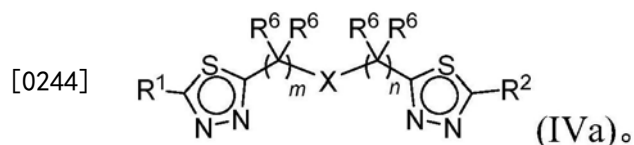
[0239] 在某些实施方案中, W为-S-, Y各自为-N-, 且Z各自为-N-。

[0240] 在某些实施方案中, W为-CH-, Z各自为-O-, 且Y各自为-N-。

[0241] 在某些实施方案中, o为1且p为1。

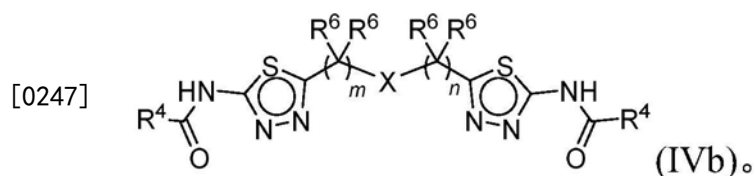
[0242] 在某些实施方案中, R^1 和 R^2 各自为-N(R^3)-C(O)-O- R^4 。

[0243] 在某些实施方案中, 具有式(IV)的结构的化合物具有式(IVa)的结构:

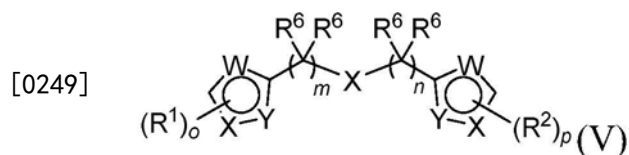


[0245] 在某些实施方案中, R^1 和 R^2 是相同的。

[0246] 在某些实施方案中, 具有式(IV)的结构的化合物为具有式(IVb)的结构的化合物:



[0248] 在文中所述的治疗肺癌的方法的某些实施方案中, 所述谷氨酰胺抑制剂为具有式(V)的结构的化合物:



[0250] 其中:

[0251] X为 C_3 - C_7 亚环烷基;

[0252] W、Y和Z各自独立为-S-、-CH-、-O-、-N-或-NH-, 条件是W、Y和Z中的至少一个不是-CH-;

[0253] R^1 和 R^2 各自独立为-NH₂、-N(R^3)-C(O)- R^4 、-C(O)-N(R^3)- R^4 、-N(R^3)-C(O)-O- R^4 、-N(R^3)-C(O)-N(R^3)- R^4 或-N(R^3)-C(O)-SR⁴;

[0254] R^3 各自独立为氢、 C_{1-6} 烷基或芳基；

[0255] R^4 各自独立为 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基烷基或杂环基，其各自被0-3次出现的 R^5 取代；

[0256] R^5 各自独立为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 硫代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基烷基、杂环基、氰基、卤素、氧代、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基 $-N(R^7)_2$ ，其中所述烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 硫代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基烷基、杂环基、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 或 $-C_{1-6}$ 亚烷基 $-N(R^7)_2$ 任选被0-3次出现的 R^8 取代；或两个相邻的 R^5 部分与它们连接的原子一起形成环烷基或杂环基；

[0257] R^6 各自独立为氢、氟、 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 或 C_{1-6} 烷氧基；

[0258] R^7 各自独立为氢或 C_{1-6} 烷基；

[0259] R^8 各自独立为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-N(R^7)_2$ 或 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基 C_{1-6} 烷氧基、 CN 、 NO_2 、 $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ 烷基或 $-S(O)_2N(R^7)_2$ ；

[0260] m 为0、1或2；

[0261] n 为0、1或2；

[0262] o 为1、2或3；和

[0263] p 为1、2或3；条件是(1)当 X 为未取代的环丙基时， R^1 和 R^2 不都是 NH -苯基；和(2) X 不是被取代的环丁基或被取代的环戊基。

[0264] 在某些实施方案中， W 为 $-S-$ ， Y 各自为 $-N-$ ，且 Z 各自为 $-N-$ 。

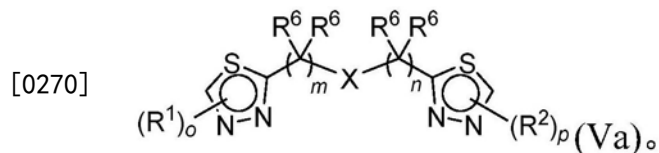
[0265] 在某些实施方案中， o 为1且 p 为1。

[0266] 在某些实施方案中， m 为0且 n 为0。或者， m 和 n 可以各自为1。

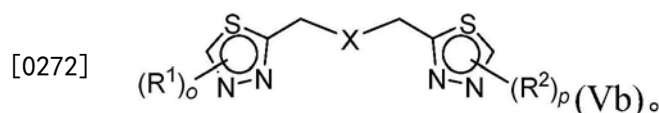
[0267] 在某些实施方案中， R^1 和 R^2 是不同的。或者， R^1 和 R^2 可以是相同的。

[0268] 在某些实施方案中， R^1 和 R^2 各自为 $-N(R^3)-C(O)-O-R^4$ ，其中 R^3 各自为氢且 R^4 各自为芳烷基或杂芳烷基，其各自被0-3次出现的 R^5 取代。

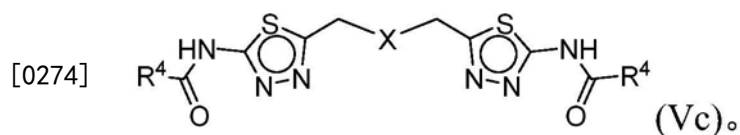
[0269] 在某些实施方案中，具有式(V)的结构化合物为具有式(Va)的结构化合物：



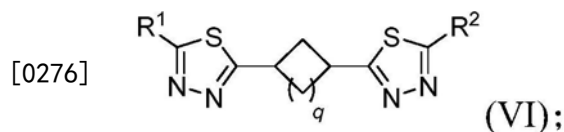
[0271] 在某些实施方案中，具有式(V)的结构化合物为具有式(Vb)的结构化合物：



[0273] 在某些实施方案中，具有式(V)的结构化合物具有式(Vc)的结构：

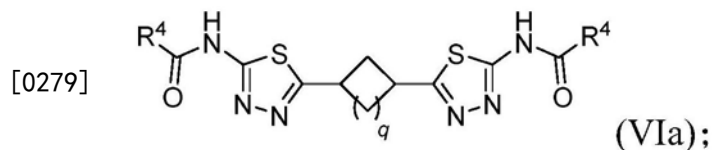


[0275] 在某些实施方案中,式(V)的化合物为式(VI)的化合物:



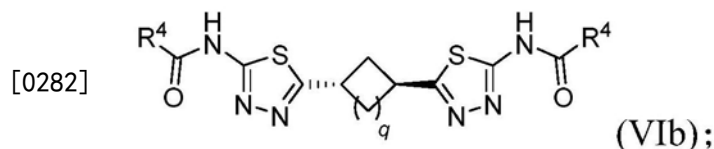
[0277] 其中q为0、1、2、3或4。

[0278] 在某些实施方案中,式(V)的化合物具有式(VIa)的结构:



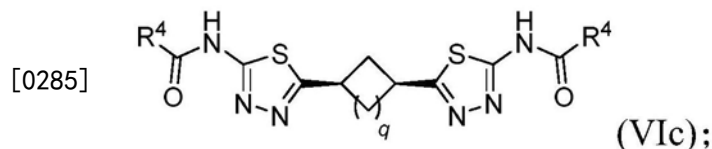
[0280] 其中q为0、1、2、3或4。

[0281] 在某些实施方案中,式(V)的化合物具有式(VIb)的结构:



[0283] 其中q为0、1、2、3或4。

[0284] 在某些实施方案中,式(V)的化合物具有式(VIc)的结构:



[0286] 其中q为0、1、2、3或4。

[0287] 式IV至VI的化合物显示在附录A中。在某些实施方案中,所述化合物选自附录A中公开的任何一种化合物。

[0288] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以是式I-VI中任一个的化合物的前药,例如其中母体化合物中的羟基以酯或碳酸酯存在,或存在于母体化合物中的羧酸作为酯存在。在某些这样的实施方案中,前药在体内代谢为活性母体化合物(例如酯水解成相应的羟基或羧酸)。

[0289] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以是外消旋的。在某些实施方案中,本发明的化合物可以富含一种对映异构体。例如,本发明的化合物可具有大于30% ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee或甚至95%或更大的ee。在某些实施方案中,本发明的化合物可以具有多于一个立构中心。在某些这样的实施方案中,本发明的化合物可以富含一种或多种非对映异构体。例如,本发明的化合物可以具有大于30% de, 40% de, 50% de, 60% de, 70% de, 80% de, 90% de或甚至95%或更大的de。

[0290] 在某些实施方案中,本发明涉及用式I-III中任一个的化合物或其药学上可接受的盐治疗或预防肺癌的方法。在某些实施方案中,本发明涉及用式IV-VI中任一个的化合物

(例如式(IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc), (VI), (VIa), (VIb) 或 (VIc) 中任一个的化合物) 或其药学上可接受的盐治疗或预防肺癌的方法。在某些实施方案中, 可以富含治疗性制剂以主要提供化合物(例如, 式I, II或III或式IV-VI的化合物) 的一种对映异构体。对映异构体富集的混合物可以包含例如至少60摩尔%或更优选至少75、90、95或甚至99摩尔%的一种对映异构体。在某些实施方案中, 富含一种对映异构体的化合物基本上不含其它对映异构体, 其中基本上不含意味着所讨论的物质与例如在组合物或化合物混合物中的其它对映异构体的量相比构成小于10%, 或小于5%, 或小于4%, 或小于3%, 或小于2%, 或小于1%。例如, 如果组合物或化合物混合物含有98克第一对映异构体和2克第二对映异构体, 则认为含有98摩尔%第一对映异构体和仅2%第二对映异构体。

[0291] 在某些实施方案中, 可以富含治疗性制剂以主要提供化合物(例如式I-III或式IV-VI) 的一种非对映异构体。非对映异构体富集的混合物可以包含例如至少60摩尔%或更优选至少75、90、95或者甚至99摩尔%的一种非对映异构体。

[0292] 在某些实施方案中, 本发明提供了适用于在治疗肺癌的人类患者的药物制剂, 其包含有效量的任何上述化合物(例如, 式I-III中任一个或式IV-VI中任一个的化合物) 以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中, 药物制剂可以用于治疗或预防如本文所述的病症或疾病。在某些实施方案中, 药物制剂具有足够低的热原活性以适用于人类患者。

[0293] 具有任何上述结构的化合物可以用于制造用于治疗本文公开的任何疾病或病症的药物。

[0294] 在涉及识别可受益于用谷氨酰胺酶抑制剂治疗的肺癌患者的方法的本发明的某些实施方案中, 用于施用到患者的谷氨酰胺酶抑制剂可以是本文所述的任何化合物, 例如, 式I-III或式IV-VI中任一个的化合物。

[0295] II. 酶抑制剂的使用

[0296] 谷氨酰胺作为氮、碳和能量的载体起着重要的作用。其用于肝脉合成、用于肾脏产氨作用(ammoniogenesis)、用于糖异生, 并作为许多细胞的呼吸燃料。谷氨酰胺转化为谷氨酸通过线粒体酶谷氨酰胺酶(“GLS”) 启动。有两种主要形式的酶, K-型和L-型, 它们通过其对谷氨酰胺的 K_m 值和对谷氨酸的反应来区别, 其中 K_m 值或米氏常数(Michaelis constant), 是达到最大速率一半所需的底物浓度。L-型, 也称为“肝-型”或GLS2, 具有对谷氨酰胺的高 K_m 并且为谷氨酸抗性的。K-型, 也称为“肾-型”或GLS1, 具有对谷氨酰胺的低 K_m 并且受谷氨酸的抑制。GLS1的备选剪接形式, 也称为谷氨酰胺酶C或“GAC”, 最近已被鉴定并具有类似的GLS1活性特征。在某些实施方案中, 所述化合物可选择性地抑制GLS1、GLS2和GAC。在某些优选的实施方案中, 所述化合物选择性地抑制GLS1和GAC。

[0297] 除了用作蛋白合成的基本结构单元, 还已经显示氨基酸对生长和分裂细胞至关重要的许多过程有贡献, 并且这对于癌细胞尤其如此。几乎所有的癌症定义包括涉及失调的增殖。对癌症中的谷氨酰胺代谢的大量研究表明许多肿瘤是谷氨酰胺的饥渴消费者。本发明的某些实施方案涉及本文描述的化合物用于治疗肺癌的用途。

[0298] 尽管许多癌细胞依赖于外源性谷氨酰胺而存活, 肿瘤细胞亚型中谷氨酰胺依赖程度可能使某些细胞群体对谷氨酰胺减少更敏感。

[0299] 在一些情况下, 致癌突变促进谷氨酰胺代谢。在某些实施方案中, 这种突变的存在

可以指示特定癌症类型对用谷氨酰胺酶抑制剂治疗的敏感性。例如,某些非小细胞肺癌可以通过编码KRAS的基因或编码EGFR的基因中的突变来表征,并且在某些实施方案中,这些癌症对用谷氨酰胺酶抑制剂治疗特别敏感。

[0300] 因此,在某些实施方案中,本发明涉及用于治疗患者中的肺癌的方法,所述方法包括:a) 确定肺癌的特征是否为KRAS突变或EGFR突变;和b) 如果肺癌的特征为KRAS突变或EGFR突变,则施用有效量的谷氨酰胺酶抑制剂给患者。

[0301] 在某些其它实施方案中,本发明涉及识别可受益于用谷氨酰胺酶抑制剂治疗的肺癌患者的方法,包括确定患者的肺癌细胞是否具有KRAS突变或EGFR突变,其中患者的肺癌细胞中的KRAS突变或EGFR突变表明患者可受益于用谷氨酰胺酶抑制剂治疗。

[0302] 在一些实施方案中,KRAS突变或EGFR突变导致KRAS或EGFR的不同氨基酸序列(例如相对于野生型(主要)形式)。在其它实施方案中,KRAS突变或EGFR突变导致KRAS或EGFR的不同水平的表达或活性(例如,相对于类似类型的野生型细胞)。KRAS突变可以包括,例如,在KRAS中的例如12、13、19、59或61位的氨基酸取代。示例性KRAS突变包括G12S、G12C、L19F、G13V和G13D。EGFR突变可以包括例如基因中(例如在激酶结构域中)的突变(例如缺失)。基因中的示例性突变包括EGFR外显子19缺失。EGFR突变还可以包括EGFR中的氨基酸取代。示例性EGFR突变包括L858R和T790M。

[0303] 可以直接检测突变,例如通过基因组分析或基因探测,或间接检测,例如通过测量基因产物的相对水平来检测异常表达水平。可以按多种方式确定酶表达水平,并且定量是相对的,基于每个测定的特定标准物。结果可用于提供遗传图谱,其中某些基因、mRNA或所得表达产物的水平形成可用于表征细胞类型的标记图案。

[0304] 用于检测感兴趣的基因突变的存在的方法是本领域已知的。用于确定基因中是否存在特定突变的合适方法包括例如Southern印迹(例如参见Sambrook等(同上))、实时PCR分析(例如参见Oliver等(2000) *J Mol Diagnostics* 2(4):202-208)、核酸排列分析、等位基因特异性PCR(例如定量等位基因特异性PCR)、焦磷酸测序、DNA测序(例如Sanger化学测序)或通过使用分子信标(例如,Tyagi等(1998) *Nat Biotechnol* 16:49-53;Abravaya等(2003) *Clin Chem Lab Med* 41:468-474;和Mullah等(1999) *Nucleos Nucleot* 18:1311-1312,其各自的公开内容通过引用整体并入本文)。

[0305] 为了使用Southern印迹分析确定基因型,首先,例如使用去污剂(例如NP40和/或十二烷基硫酸钠)从来自受试者(例如人类患者)的生物样品中分离基因组DNA,蛋白酶K消化,然后氯化钠提取,乙醇洗涤提取的DNA。含有感兴趣突变的DNA区域可以使用PCR扩增。可以对扩增子进行凝胶电泳以按大小分离核酸,然后转移到固体载体如硝酸纤维素膜上。为了检测生物样品中基因突变的存在,可将含有扩增子的固体载体与可检测的标记的互补寡核苷酸探针接触,所述探针在适当的严格条件下与含有突变的核酸特异性杂交。探针与扩增子的结合表明生物样品中含有突变的相应核酸的存在。

[0306] 在另一个实施例中,还可以使用核酸阵列检测特定的基因型。例如,从生物样品分离的基因组DNA可以使用如上所述PCR扩增。扩增子可以在PCR扩增过程期间被可检测地标记(例如,使用一种或多种可检测标记的脱氧核苷酸(dNTP))或在扩增过程之后使用多种化学或酶促技术如切口平移。在扩增和标记之后,然后使可检测标记的扩增子与多个多核苷酸探针组接触,每个组含有一种或多种对相应扩增子具有特异性(并能够结合)的多核苷酸

(例如,寡核苷酸)并且其中多个包含许多探针组,每个探针组对应于不同的扩增子。通常,探针组结合到固体载体上,并且每个探针组的位置在固体载体上预先确定。可检测标记的扩增子与探针组的相应探针的结合指示在生物样品中存在如此扩增的基因突变。使用核酸阵列检测基因突变的合适条件和方法进一步描述于例如Lamy等(2006) *Nucleic Acids Research* 34 (14):e100;欧洲专利申请公开号1234058;美国专利申请公开号20060008823和20030059813;和美国专利号6,410,231;其各个公开内容通过引用整体并入本文。

[0307] 检测基因突变的任何方法可以任选地以允许快速制备、加工和分析多个样品的形式进行。

[0308] RAS蛋白是在无活性的二磷酸鸟苷(GDP)结合和活性三磷酸鸟苷(GTP)结合形式之间循环的小GTP酶。RAS蛋白是生长因子受体信号传导下游的中心介质,因此对于细胞增殖、存活和分化至关重要。已识别了三种不同的人RAS基因:KRAS(与来自Kirsten大鼠肉瘤病毒的致癌基因同源)、HRAS(与来自Harvey大鼠肉瘤病毒的致癌基因同源)和NRAS(首先从人成神经细胞瘤分离)。虽然不同的RAS基因是高度同源的,但它们似乎在功能上是不同的。

[0309] RAS已涉及数种癌症的发病机理。事实上,大约15-25%的肺腺癌患者具有与肿瘤相关的KRAS突变。最常见的突变取代第12、13、59或61位的氨基酸。结果是细胞内的持续增殖信号(即组成型活化)。RAS基因内的这些激活突变导致RAS GTP酶的组成型活化,即使在没有生长因子信号传导的情况下。引起RAS活性增加的另一类突变是编码RAS的基因(染色体12p12)的扩增,导致RAS表达水平增加。因此,在某些实施方案中,KRAS或EGFR中的突变是激活突变。值得注意的是,KRAS突变在结肠癌、肺癌和胰腺癌中特别常见。参见Riely等(“KRAS Mutations in NSCLC (NSCLC中的KRAS突变)”, *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2009, 第6卷, 201-205),用于非小细胞肺癌中的KRAS突变的综述。

[0310] 表达致癌KRAS的细胞表现出谷氨酰胺的增加的利用。因此,在某些实施方案中,显示KRAS突变的癌症对用谷氨酰胺酶抑制剂治疗特别敏感。在某些实施方案中,癌细胞具有编码KRAS的突变基因。在某些实施方案中,突变导致与正常肺细胞不同的KRAS表达水平。在某些实施方案中,突变导致KRAS的组成性活性水平与正常肺细胞不同。在某些实施方案中,与正常肺细胞相比,突变导致KRAS的过表达或组成性活性增加。在某些实施方案中,突变包括对KRAS序列的改变。

[0311] EGFR(表皮生长因子受体)是细胞外蛋白配体的表皮生长因子(EGF)家族成员的细胞表面受体。与EGFR过表达相关的突变已经与某些癌症相关,包括肺癌。美国大约10%的非小细胞肺癌患者和东亚约35%的nsc1c患者患有与EGFR突变相关的肿瘤。通常,EGFR突变发生在编码一部分EGFR激酶结构域的基因区域中。通常,这样的突变导致基因扩增、增加的EGFR激酶活性和下游促生存信号传导途径的过度活化。参见A.Kuykendall等人(“Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer:Case Report,Literature Review,and Treatment Recommendations” *Cancer Control*, 2014, V.21, No.1, 67-73)关于NSCLC和EGFR突变的综述。

[0312] 在本发明的方法的某些实施方案中,癌细胞具有编码EGFR的突变基因。在某些实施方案中,突变导致与正常肺细胞不同的EGFR表达水平。在某些实施方案中,突变导致与正常肺细胞不同的EGFR的组成性活性水平。在某些实施方案中,与正常肺细胞相比,突变导致EGFR的过表达或增加的组成性活性。在某些实施方案中,突变包括对EGFR序列的改变。

- [0313] 在本发明的方法的某些实施方案中,突变是编码KRAS或EGFR的基因的扩增。
- [0314] 在本发明的方法的某些实施方案中,突变是编码KRAS或EGFR的基因的缺失。
- [0315] 在本发明的方法的某些实施方案中,突变是编码KRAS或EGFR的基因中的插入。
- [0316] 在某些实施方案中,突变是导致KRAS或EGFR的氨基酸序列中至少一个氨基酸残基改变的点突变。
- [0317] 在某些实施方案中,所述癌症与膀胱、骨髓、乳房、结肠、肾、肝、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤或甲状腺的组织相关。在某些优选的实施方案中,癌症与肺组织有关。在某些这样的实施方案中,肺癌是非小细胞肺癌(nsclc)。
- [0318] 在某些实施方案中,nsclc是肺腺癌。
- [0319] 在某些实施方案中,治疗肺癌的方法还包括联合施用放射疗法。
- [0320] 在一些实施方案中,治疗肺癌的方法还包括联合施用一种或多种另外的化学治疗剂。可与本发明的化合物联合施用的化学治疗剂包括:ABT-263、氨鲁米特(aminoglutethimide)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、天冬酰胺酶(asparaginase)、AZD5363、卡介苗(bcg)(BacillusCalmette-Guérinvaccine(bcg))、比卡鲁胺(bicalutamide)、博来霉素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、布塞瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、喜树碱(camptothecin)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯喹(chloroquine)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯膦酸盐(clodronate)、考比替尼(cobimetinib)、秋水仙碱(colchicine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、环丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、更生霉素(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、脱甲绿胶酶素(demethoxyviridin)、地塞米松(dexamethasone)、二氯乙酸酯(dichloroacetate)、双烯雌酚(dienestrol)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、多西他赛(docetaxel)、阿霉素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、雌二醇(estradiol)、雌莫司汀(estramustine)、依托泊苷(etoposide)、依维莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、非格司亭(filgrastim)、氟达拉滨(fludarabine)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氟尿嘧啶(flourouracil)和5-氟尿嘧啶、氟甲睾酮(flouxymesterone)、氟他胺(flutamide)、吉西他滨(gemcitabine)、染料木黄酮(genistein)、戈舍瑞林(goserelin)、羟基脲(hydroxyurea)、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、伊马替尼(imatinib)、干扰素(interferon)、伊立替康(irinotecan)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、亚叶酸(leucovorin)、亮丙瑞林(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼达明(lonidamine)、氮芥(mechlorethamine)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美法仑(melphalan)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、美司钠(mesna)、二甲双胍(metformin)、甲氨蝶呤(methotrexate)、米替福新(miltefosine)、丝裂霉素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、MK2206、尼鲁米特(nilutamide)、诺考达唑(nocodazole)、奥曲肽(octreotide)、奥沙利铂(oxaliplatin)、奥拉帕尼(olaparib)、紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸盐(pamidronate)、喷司他丁(pentostatin)、帕唑帕尼(pazopanib)、哌立福辛(perifosine)、PF-04691502、普卡霉素(plicamycin)、泊马度胺(pomalidomide)、吡吩姆

(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔单抗(rituximab)、罗米地新(romidepsin)、rucaparib、司美替尼(selumetinib)、索拉非尼(sorafenib)、链佐星(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、苏拉明(suramin)、talazoparib、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、坦罗莫司(temsirolimus)、替尼泊苷(teniposide)、睾酮(testosterone)、沙利度胺(thalidomide)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、塞替派(thiotepa)、二氯环戊二烯钛(titanocenedichloride)、拓扑替康(topotecan)、曲美替尼(trametinib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维甲酸(tretinoin)、艾伯维(veliparib)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine)和伏立诺他(vorinostat) (SAHA)。例如,可以与本发明的化合物联合施用的化学治疗剂包括:氨鲁米特(aminoglutethimide)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、天冬酰胺酶(asparaginase)、卡介苗(bcg)、比卡鲁胺(bicalutamide)、博来霉素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、布塞瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、喜树碱(camptothecin)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯喹(chloroquine)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯膦酸盐(clodronate)、秋水仙碱(colchicine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、环丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、更生霉素(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、脱甲绿胶酶素(demethoxyviridin)、二氯乙酸酯(dichloroacetate)、双烯雌酚(dienestrol)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、多西他赛(docetaxel)、阿霉素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、雌二醇(estradiol)、雌莫司汀(estramustine)、依托泊苷(etoposide)、依维莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、非格司亭(filgrastim)、氟达拉滨(fludarabine)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟甲睾酮(fluxymesterone)、氟他胺(flutamide)、吉西他滨(gemcitabine)、染料木黄酮(genistein)、戈舍瑞林(goserelin)、羟基脲(hydroxyurea)、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、伊马替尼(imatinib)、干扰素(interferon)、伊立替康(irinotecan)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、亚叶酸(leucovorin)、亮丙瑞林(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼达明(lonidamine)、氮芥(mechlorethamine)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美法仑(melphalan)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、美司钠(mesna)、二甲双胍(metformin)、甲氨蝶呤(methotrexate)、丝裂霉素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、尼鲁米特(nilutamide)、诺考达唑(nocodazole)、奥曲肽(octreotide)、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸盐(pamidronate)、喷司他丁(pentostatin)、哌立福辛(perifosine)、普卡霉素(plicamycin)、泊马度胺(pomalidomide)、卜吩姆(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔单抗(rituximab)、索拉非尼(sorafenib)、链佐星(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、苏拉明(suramin)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、坦罗莫司(temsirolimus)、替尼泊苷(teniposide)、睾酮(testosterone)、沙利度胺(thalidomide)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、塞替派(thiotepa)、二氯环戊二烯钛(titanocene dichloride)、拓扑替康(topotecan)、曲

妥珠单抗(trastuzumab)、维甲酸(tretinoin)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)和长春瑞滨(vinorelbine)。在其它实施方案中,可与本发明的化合物联合施用的化学治疗剂包括:ABT-263、地塞米松(dexamethasone)、5-氟尿嘧啶、PF-04691502、罗米地新(romidepsin)和伏立诺他(vorinostat)(SAHA)。在本文所述的本发明的方法的某些实施方案中,与本发明的化合物联合施用的化学治疗剂是紫杉烷化学治疗剂,例如紫杉醇(paclitaxel)或多西他赛(docetaxel)。在本文所述的本发明的方法的某些实施方案中,与本发明的化合物联合施用的化学治疗剂是阿霉素(doxorubicin)。在本文所述的本发明的方法的某些实施方案中,本发明的化合物与紫杉烷化学治疗剂(例如紫杉醇(paclitaxel))和阿霉素(doxorubicin)联合施用。

[0321] 在某些实施方案中,所述方法包括与化学治疗剂联合施用,所述化学治疗剂选自二马来酸阿法替尼(afatinib dimaleate)、贝伐珠单抗(bevacizumab)、卡铂(carboplatin)、色瑞替尼(ceritinib)、顺铂(cisplatin)、克唑替尼(crizotinib)、多西他赛(docetaxel)、盐酸阿霉素(doxorubicin hydrochloride)、盐酸厄洛替尼(erlotinib hydrochloride)、依托泊苷(etoposide)、吉非替尼(gefitinib)、盐酸吉西他滨(gemcitabine hydrochloride)、盐酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride)、甲氨蝶呤(methotrexate)、紫杉醇(paclitaxel)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、盐酸拓扑替康(topotecan hydrochloride)、酒石酸长春瑞滨(vinorelbine tartrate)。

[0322] 在某些示例性实施方案中,所述方法包括将化合物CB-839(即,式(III)的化合物)与司美替尼联合施用。在某些这样的实施方案中,与各个化合物单独的治疗功效相比,CB-839和司美替尼的组合在治疗癌症中提供改善的治疗功效。

[0323] 已经开发了用于治疗癌症的许多联合疗法。在某些实施方案中,本发明的化合物可以按联合疗法联合施用。表2中包括与本发明的化合物联合施用的联合疗法的实例。

[0324] 表2:用于治疗癌症的示例性联合疗法。

[0325]

名称	治疗剂
ABV	阿霉素(Doxorubicin), 博来霉素(Bleomycin) , 长春碱(Vinblastine)
ABVD	阿霉素(Doxorubicin), 博来霉素(Bleomycin) , 长春碱(Vinblastine), 达卡巴嗪(Dacarbazine)
AC (乳腺)	阿霉素(Doxorubicin), 环磷酰胺(Cyclophosphamide)
AC (肉瘤)	阿霉素(Doxorubicin), 顺铂(Cisplatin)
AC (成神经细胞瘤)	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 阿霉素(Doxorubicin)
ACE	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 阿霉素(Doxorubicin), 依托泊苷(Etoposide)
ACe	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 阿霉素(Doxorubicin)
AD	阿霉素(Doxorubicin), 达卡巴嗪(Dacarbazine)
AP	阿霉素(Doxorubicin), 顺铂(Cisplatin)
ARAC-DNR	阿糖胞苷(Cytarabine), 柔红霉素(Daunorubicin)
B-CAVe	博来霉素(Bleomycin) , 洛莫司汀(Lomustine), 阿霉素(Doxorubicin), 长春碱(Vinblastine)
BCVPP	卡莫司汀(Carmustine), 环磷酰胺(Cyclophosphamide), 长春碱(Vinblastine), 丙卡巴肼(Procarbazine), 泼尼松(Prednisone)
BEACOPP	博来霉素(Bleomycin) , 依托泊苷(Etoposide), 阿霉素(Doxorubicin), 环磷酰胺(Cyclophosphamide), 长春新碱(Vincristine), 丙卡巴肼(Procarbazine), 泼尼松(Prednisone), 非格司亭(Filgrastim)
BEP	博来霉素(Bleomycin) , 依托泊苷(Etoposide), 顺铂(Cisplatin)
BIP	博来霉素(Bleomycin) , 顺铂(Cisplatin), 异环磷酰胺(Ifosfamide), 美司钠(Mesna)
BOMP	博来霉素(Bleomycin) , 长春新碱(Vincristine), 顺铂(Cisplatin), 丝裂霉素(Mitomycin)
CA	阿糖胞苷(Cytarabine), 天冬酰胺酶(Asparaginase)
CABO	顺铂(Cisplatin), 甲氨蝶呤(Methotrexate), 博来霉素(Bleomycin) , 长春新碱(Vincristine)

[0326]

名称	治疗剂
CAF	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 阿霉素(Doxorubicin), 氟尿嘧啶(Fluorouracil)
CAL-G	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 柔红霉素(Daunorubicin), 长春新碱(Vincristine), 泼尼松(Prednisone), 天冬酰胺酶(Asparaginase)
CAMP	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 阿霉素(Doxorubicin), 甲氨蝶呤(Methotrexate), 丙卡巴肼(Procarbazine)
CAP	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 阿霉素(Doxorubicin), 顺铂(Cisplatin)
CaT	卡铂(Carboplatin), 紫杉醇(Paclitaxel)
CAV	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 阿霉素(Doxorubicin), 长春新碱(Vincristine)
CAVE ADD	CAV 和依托泊苷(Etoposide)
CA-VP16	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 阿霉素(Doxorubicin), 依托泊苷(Etoposide)
CC	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 卡铂(Carboplatin)
CDDP/VP-16	顺铂(Cisplatin), 依托泊苷(Etoposide)
CEF	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 表柔比星(Epirubicin), 氟尿嘧啶(Fluorouracil)
CEPP(B)	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 依托泊苷(Etoposide), 泼尼松(Prednisone), 与或不与博来霉素(Bleomycin) 一起
CEV	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 依托泊苷(Etoposide), 长春新碱(Vincristine)
CF	顺铂(Cisplatin), 氟尿嘧啶(Fluorouracil)或卡铂(Carboplatin), 氟尿嘧啶(Fluorouracil)
CHAP	环磷酰胺(Cyclophosphamide)或环磷酰胺(Cyclophosphamide), 三乙蜜胺(Altretamine), 阿霉素(Doxorubicin), 顺铂(Cisplatin)
ChlVPP	苯丁酸氮芥(Chlorambucil), 长春碱(Vinblastine), 丙卡巴肼(Procarbazine), 泼尼松(Prednisone)
CHOP	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 阿霉素(Doxorubicin), 长春新碱(Vincristine), 泼尼松(Prednisone)

[0327]

名称	治疗剂
CHOP-BLEO	将博来霉素(Bleomycin) 加入 CHOP
CISCA	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 阿霉素(Doxorubicin), 顺铂(Cisplatin)
CLD-BOMP	博来霉素(Bleomycin) , 顺铂(Cisplatin), 长春新碱(Vincristine), 丝裂霉素(Mitomycin)
CMF	甲氨蝶呤(Methotrexate), 氟尿嘧啶(Fluorouracil), 环磷酰胺(Cyclophosphamide)
CMFP	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 甲氨蝶呤(Methotrexate), 氟尿嘧啶(Fluorouracil), 泼尼松(Prednisone)
CMFVP	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 甲氨蝶呤(Methotrexate), 氟尿嘧啶(Fluorouracil), 长春新碱(Vincristine), 泼尼松(Prednisone)
CMV	顺铂(Cisplatin), 甲氨蝶呤(Methotrexate), 长春碱(Vinblastine)
CNF	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 米托蒽醌(Mitoxantrone), 氟尿嘧啶(Fluorouracil)
CNOP	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 米托蒽醌(Mitoxantrone), 长春新碱(Vincristine), 泼尼松(Prednisone)
COB	顺铂(Cisplatin), 长春新碱(Vincristine), 博来霉素(Bleomycin)
CODE	顺铂(Cisplatin), 长春新碱(Vincristine), 阿霉素(Doxorubicin), 依托泊苷(Etoposide)
COMLA	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 长春新碱(Vincristine), 甲氨蝶呤(Methotrexate), 亚叶酸(Leucovorin), 阿糖胞苷(Cytarabine)
COMP	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 长春新碱(Vincristine), 甲氨蝶呤(Methotrexate), 泼尼松(Prednisone)
Cooper Regimen	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 甲氨蝶呤(Methotrexate), 氟尿嘧啶(Fluorouracil), 长春新碱(Vincristine), 泼尼松(Prednisone)
COP	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 长春新碱(Vincristine), 泼尼松(Prednisone)
COPE	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 长春新碱(Vincristine), 顺铂(Cisplatin), 依托泊苷(Etoposide)

[0328]

名称	治疗剂
COPP	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 长春新碱(Vincristine), 丙卡巴肼(Procarbazine), 泼尼松(Prednisone)
CP(慢性淋巴细胞性白血病)	苯丁酸氮芥(Chlorambucil), 泼尼松(Prednisone)
CP (卵巢癌)	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 顺铂(Cisplatin)
CT	顺铂(Cisplatin), 紫杉醇(Paclitaxel)
CVD	顺铂(Cisplatin), 长春碱(Vinblastine), 达卡巴嗪(Dacarbazine)
CVI	卡铂(Carboplatin), 依托泊苷(Etoposide), 异环磷酰胺(Ifosfamide), 美司钠(Mesna)
CVP	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 长春新碱(Vincristine), 泼尼松(Prednisone)
CVPP	洛莫司汀(Lomustine), 丙卡巴肼(Procarbazine), 泼尼松(Prednisone)
CYVADIC	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 长春新碱(Vincristine), 阿霉素(Doxorubicin), 达卡巴嗪(Dacarbazine)
DA	柔红霉素(Daunorubicin), 阿糖胞苷(Cytarabine)
DAT	柔红霉素(Daunorubicin), 阿糖胞苷(Cytarabine), 硫鸟嘌呤(Thioguanine)
DAV	柔红霉素(Daunorubicin), 阿糖胞苷(Cytarabine), 依托泊苷(Etoposide)
DCT	柔红霉素(Daunorubicin), 阿糖胞苷(Cytarabine), 硫鸟嘌呤(Thioguanine)
DHAP	顺铂(Cisplatin), 阿糖胞苷(Cytarabine), 地塞米松(Dexamethasone)
DI	阿霉素(Doxorubicin), 异环磷酰胺(Ifosfamide)
DTIC/他莫昔芬(Tamoxifen)	达卡巴嗪(Dacarbazine), 他莫昔芬(Tamoxifen)
DVP	柔红霉素(Daunorubicin), 长春新碱(Vincristine), 泼尼松(Prednisone)
EAP	依托泊苷(Etoposide), 阿霉素(Doxorubicin), 顺铂(Cisplatin)
EC	依托泊苷(Etoposide), 卡铂(Carboplatin)

[0329]

名称	治疗剂
EFP	依托泊苷(Etoposide), 氟尿嘧啶(Fluorouracil), 顺铂(Cisplatin)
ELF	依托泊苷(Etoposide), 亚叶酸(Leucovorin), 氟尿嘧啶(Fluorouracil)
EMA 86	米托蒽醌(Mitoxantrone), 依托泊苷(Etoposide), 阿糖胞苷(Cytarabine)
EP	依托泊苷(Etoposide), 顺铂(Cisplatin)
EVA	依托泊苷(Etoposide), 长春碱(Vinblastine)
FAC	氟尿嘧啶(Fluorouracil), 阿霉素(Doxorubicin), 环磷酰胺(Cyclophosphamide)
FAM	氟尿嘧啶(Fluorouracil), 阿霉素(Doxorubicin), 丝裂霉素(Mitomycin)
FAMTX	甲氨蝶呤(Methotrexate), 亚叶酸(Leucovorin), 阿霉素(Doxorubicin)
FAP	氟尿嘧啶(Fluorouracil), 阿霉素(Doxorubicin), 顺铂(Cisplatin)
F-CL	氟尿嘧啶(Fluorouracil), 亚叶酸(Leucovorin)
FEC	氟尿嘧啶(Fluorouracil), 环磷酰胺(Cyclophosphamide), 表柔比星(Epirubicin)
FED	氟尿嘧啶(Fluorouracil), 依托泊苷(Etoposide), 顺铂(Cisplatin)
FL	氟他米特(Flutamide), 亮丙瑞林(Leuprolide)
FZ	氟他米特(Flutamide), 乙酸戈舍瑞林(Goserelin acetate)植入物
HDMTX	甲氨蝶呤(Methotrexate), 亚叶酸(Leucovorin)
Hexa-CAF	三乙蜜胺(Altretamine), 环磷酰胺(Cyclophosphamide), 甲氨蝶呤(Methotrexate), 氟尿嘧啶(Fluorouracil)
ICE-T	异环磷酰胺(Ifosfamide), 卡铂(Carboplatin), 依托泊苷(Etoposide), 紫杉醇(Paclitaxel), 美司钠(Mesna)
IDMTX/6-MP	甲氨蝶呤(Methotrexate), 巯基嘌呤(Mercaptopurine), 亚叶酸(Leucovorin)
IE	异环磷酰胺(Ifosfamide), 依托泊苷(Etoposide), 美司钠(Mesna)
IfoVP	异环磷酰胺(Ifosfamide), 依托泊苷(Etoposide), 美司钠(Mesna)
IPA	异环磷酰胺(Ifosfamide), 顺铂(Cisplatin), 阿霉素(Doxorubicin)
M-2	长春新碱(Vincristine), 卡莫司汀(Carmustine), 环磷酰胺

[0330]

名称	治疗剂
	(Cyclophosphamide), 泼尼松(Prednisone), 美法仑(Melphalan)
MAC-III	甲氨蝶呤(Methotrexate), 亚叶酸(Leucovorin), 更生霉素(Dactinomycin), 环磷酰胺(Cyclophosphamide)
MACC	甲氨蝶呤(Methotrexate), 阿霉素(Doxorubicin), 环磷酰胺(Cyclophosphamide), 洛莫司汀(Lomustine)
MACOP-B	甲氨蝶呤(Methotrexate), 亚叶酸(Leucovorin), 阿霉素(Doxorubicin), 环磷酰胺(Cyclophosphamide), 长春新碱(Vincristine), 博来霉素(Bleomycin), 泼尼松(Prednisone)
MAID	美司钠(Mesna), 阿霉素(Doxorubicin), 异环磷酰胺(Ifosfamide), 达卡巴嗪(Dacarbazine)
m-BACOD	博来霉素(Bleomycin), 阿霉素(Doxorubicin), 环磷酰胺(Cyclophosphamide), 长春新碱(Vincristine), 地塞米松(Dexamethasone), 甲氨蝶呤(Methotrexate), 亚叶酸(Leucovorin)
MBC	甲氨蝶呤(Methotrexate), 博来霉素(Bleomycin), 顺铂(Cisplatin)
MC	米托蒽醌(Mitoxantrone), 阿糖胞苷(Cytarabine)
MF	甲氨蝶呤(Methotrexate), 氟尿嘧啶(Fluorouracil), 亚叶酸(Leucovorin)
MICE	异环磷酰胺(Ifosfamide), 卡铂(Carboplatin), 依托泊苷(Etoposide), 美司钠(Mesna)
MINE	美司钠(Mesna), 异环磷酰胺(Ifosfamide), 米托蒽醌(Mitoxantrone), 依托泊苷(Etoposide)
mini-BEAM	卡莫司汀(Carmustine), 依托泊苷(Etoposide), 阿糖胞苷(Cytarabine), 美法仑(Melphalan)
MOBP	博来霉素(Bleomycin), 长春新碱(Vincristine), 顺铂(Cisplatin), 丝裂霉素(Mitomycin)
MOP	氮芥(Mechlorethamine), 长春新碱(Vincristine), 丙卡巴肼(Procarbazine)
MOPP	氮芥(Mechlorethamine), 长春新碱(Vincristine), 丙卡巴肼(Procarbazine), 泼尼松(Prednisone)

[0331]

名称	治疗剂
MOPP/ABV	氮芥(Mechlorethamine), 长春新碱(Vincristine), 丙卡巴肼(Procarbazine), 泼尼松(Prednisone), 阿霉素(Doxorubicin), 博来霉素(Bleomycin), 长春碱(Vinblastine)
MP (多发性骨髓瘤)	美法仑(Melphalan), 泼尼松(Prednisone)
MP (前列腺癌)	米托蒽醌(Mitoxantrone), 泼尼松(Prednisone)
MTX/6-MO	甲氨蝶呤(Methotrexate), 巯基嘌呤(Mercaptopurine)
MTX/6-MP/VP	甲氨蝶呤(Methotrexate), 巯基嘌呤(Mercaptopurine), 长春新碱(Vincristine), 泼尼松(Prednisone)
MTX-CDDPAdr	甲氨蝶呤(Methotrexate), 亚叶酸(Leucovorin), 顺铂(Cisplatin), 阿霉素(Doxorubicin)
MV (乳腺癌)	丝裂霉素(Mitomycin), 长春碱(Vinblastine)
MV (急性髓细胞白血 血病)	米托蒽醌(Mitoxantrone), 依托泊苷(Etoposide)
M-VAC 甲氨蝶呤 (Methotrexate)	长春碱(Vinblastine), 阿霉素(Doxorubicin), 顺铂(Cisplatin)
MVP 丝裂霉素 (Mitomycin)	长春碱(Vinblastine), 顺铂(Cisplatin)
MVPP	氮芥(Mechlorethamine), 长春碱(Vinblastine), 丙卡巴肼(Procarbazine), 泼尼松(Prednisone)
NFL	米托蒽醌(Mitoxantrone), 氟尿嘧啶(Fluorouracil), 亚叶酸(Leucovorin)
NOVP	米托蒽醌(Mitoxantrone), 长春碱(Vinblastine), 长春新碱(Vincristine)
OPA	长春新碱(Vincristine), 泼尼松(Prednisone), 阿霉素(Doxorubicin)
OPPA	将丙卡巴肼(Procarbazine)加入 OPA.
PAC	顺铂(Cisplatin), 阿霉素(Doxorubicin)
PAC-I	顺铂(Cisplatin), 阿霉素(Doxorubicin), 环磷酰胺(Cyclophosphamide)
PA-CI	顺铂(Cisplatin), 阿霉素(Doxorubicin)

[0332]

名称	治疗剂
PC	紫杉醇(Paclitaxel), 卡铂(Carboplatin)或紫杉醇(Paclitaxel), 顺铂(Cisplatin)
PCV	洛莫司汀(Lomustine), 丙卡巴肼(Procarbazine), 长春新碱(Vincristine)
PE	紫杉醇(Paclitaxel), 雌氮芥(Estramustine)
PFL	顺铂(Cisplatin), 氟尿嘧啶(Fluorouracil), 亚叶酸(Leucovorin)
POC	泼尼松(Prednisone), 长春新碱(Vincristine), 洛莫司汀(Lomustine)
ProMACE	泼尼松(Prednisone), 甲氨蝶呤(Methotrexate), 亚叶酸(Leucovorin), 阿霉素(Doxorubicin), 环磷酰胺(Cyclophosphamide), 依托泊苷(Etoposide)
ProMACE/cytaBOM	泼尼松(Prednisone), 阿霉素(Doxorubicin), 环磷酰胺(Cyclophosphamide), 依托泊苷(Etoposide), 阿糖胞苷(Cytarabine), 博来霉素(Bleomycin), 长春新碱(Vincristine), 甲氨蝶呤(Methotrexate), 亚叶酸(Leucovorin), 复方新诺明(Cotrimoxazole)
PRoMACE/MOPP	泼尼松(Prednisone), 阿霉素(Doxorubicin), 环磷酰胺(Cyclophosphamide), 依托泊苷(Etoposide), 氮芥(Mechlorethamine), 长春新碱(Vincristine), 丙卡巴肼(Procarbazine), 甲氨蝶呤(Methotrexate), 亚叶酸(Leucovorin)
Pt/VM	顺铂(Cisplatin), 替尼泊苷(Teniposide)
PVA	泼尼松(Prednisone), 长春新碱(Vincristine), 天冬酰胺酶(Asparaginase)
PVB	顺铂(Cisplatin), 长春碱(Vinblastine), 博来霉素(Bleomycin)
PVDA	泼尼松(Prednisone), 长春新碱(Vincristine), 柔红霉素(Daunorubicin), 天冬酰胺酶(Asparaginase)
SMF	链佐星(Streptozocin), 丝裂霉素(Mitomycin), 氟尿嘧啶(Fluorouracil)
TAD	氮芥(Mechlorethamine), 阿霉素(Doxorubicin), 长春碱(Vinblastine), 长春新碱(Vincristine), 博来霉素(Bleomycin), 依托泊苷(Etoposide), 泼尼松(Prednisone)

[0333]

名称	治疗剂
TCF	紫杉醇(Paclitaxel), 顺铂(Cisplatin), 氟尿嘧啶(Fluorouracil)
TIP	紫杉醇(Paclitaxel), 异环磷酰胺(Ifosfamide), 美司钠(Mesna), 顺铂(Cisplatin)
TTT	甲氨蝶呤(Methotrexate), 阿糖胞苷(Cytarabine), 氢化可的松(Hydrocortisone)
Topo/CTX	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 托泊替康(Topotecan), 美司钠(Mesna)
VAB-6	环磷酰胺(Cyclophosphamide), 更生霉素(Dactinomycin), 长春碱(Vinblastine), 顺铂(Cisplatin), 博来霉素(Bleomycin)
VAC	长春新碱(Vincristine), 更生霉素(Dactinomycin), 环磷酰胺(Cyclophosphamide)
VACAdr	长春新碱(Vincristine), 环磷酰胺(Cyclophosphamide), 阿霉素(Doxorubicin), 更生霉素(Dactinomycin), 长春新碱(Vincristine)
VAD	长春新碱(Vincristine), 阿霉素(Doxorubicin), 地塞米松(Dexamethasone)
VATH	长春碱(Vinblastine), 阿霉素(Doxorubicin), 塞替派(Thiotepa), Flouxymesterone
VBAP	长春新碱(Vincristine), 卡莫司汀(Carmustine), 阿霉素(Doxorubicin), 泼尼松(Prednisone)
VBCMP	长春新碱(Vincristine), 卡莫司汀(Carmustine), 美法仑(Melphalan), 环磷酰胺(Cyclophosphamide), 泼尼松(Prednisone)
VC	长春瑞滨(Vinorelbine), 顺铂(Cisplatin)
VCAP	长春新碱(Vincristine), 环磷酰胺(Cyclophosphamide), 阿霉素(Doxorubicin), 泼尼松(Prednisone)
VD	长春瑞滨(Vinorelbine), 阿霉素(Doxorubicin)
VelP	长春碱(Vinblastine), 顺铂(Cisplatin), 异环磷酰胺(Ifosfamide), 美司钠(Mesna)
VIP	依托泊苷(Etoposide), 顺铂(Cisplatin), 异环磷酰胺(Ifosfamide), 美司钠(Mesna)

[0334]

名称	治疗剂
VM	丝裂霉素(Mitomycin), 长春碱(Vinblastine)
VMCP	长春新碱(Vincristine), 美法仑(Melphalan), 环磷酰胺(Cyclophosphamide), 泼尼松(Prednisone)
VP	依托泊苷(Etoposide), 顺铂(Cisplatin)
V-TAD	依托泊苷(Etoposide), 硫鸟嘌呤(Thioguanine), 柔红霉素(Daunorubicin), 阿糖胞苷(Cytarabine)
5 + 2	阿糖胞苷(Cytarabine), 柔红霉素(Daunorubicin), 米托蒽醌(Mitoxantrone)
7 + 3	阿糖胞苷(Cytarabine)与柔红霉素(Daunorubicin)或 Idarubicin 或米托蒽醌(Mitoxantrone)
"8 合 1"	甲泼尼龙(Methylprednisolone), 长春新碱(Vincristine), 洛莫司汀(Lomustine), 丙卡巴肼(Procarbazine), 羟基脲(Hydroxyurea), 顺铂(Cisplatin), 阿糖胞苷(Cytarabine), 达卡巴嗪(Dacarbazine)

[0335] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以与免疫调节剂联合给予。本发明化合物可与之在联合疗法中给予的免疫调节剂的实例包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、干扰素、咪喹莫特(imiquimod)、IL-2、IL-7、IL-12、各种趋化因子、合成的胞嘧啶磷酸鸟苷(CpG)寡脱氧核苷酸、葡聚糖和合成的小分子例如阿普斯特(apremilast)、CC-122、CC-11006、CC-10015、来那度胺(lenalidomide)、泊马度胺(pomalidomide)和沙利度胺(thalidomide)。在某些实施方案中,免疫调节剂是沙利度胺类似物,例如在W01999/46258、W02008/033567、W02010/093434、W02010/93305、W02011/100380和W02012/097116中公开的那些。

[0336] 在某些实施方案中,本发明化合物可以与选自酶抑制剂(例如激酶抑制剂)、有丝分裂抑制剂、DNA修饰剂和胞苷类似物的抗癌剂联合给予。本发明化合物可与之在联合疗法中给予的抗癌剂的实例包括微管组装抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、MEK抑制剂、RTK抑制剂、ATM抑制剂、ATR抑制剂、PI3K抑制剂、EGFR抑制剂、B-Raf抑制剂、C-kit抑制剂、DNA交联剂、DNA插入剂和胞苷类似物。在某些实施方案中抗癌剂为长春新碱(vincristine)、卡铂(carboplatin)、顺铂(cisplatin)、吉西他滨(gemcitabine)、MK2206、依维莫司(everolimus)、曲美替尼(trametinib)、舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、BEZ235、紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、厄洛替尼(erlotinib)、司美替尼(selumetinib)、西罗莫司(sirolimus)、曲美替尼(trametinib)、坦罗莫司(temsirolimus)、帕唑帕尼(pazopanib)或GSK1120212。

[0337] 在某些实施方案中,本发明的化合物在肺癌的治疗中与来那度胺、泊马度胺和地塞米松中的一种或多种共同施用。

[0338] 在某些实施方案中,联合施用谷氨酰胺酶抑制剂与一种或多种另外的治疗剂(例如一种或多种另外的化学治疗剂)提供相对于谷氨酰胺酶抑制剂(例如,式I-III或IV-VI中

任一种的化合物)或所述一种或多种另外的治疗剂的每个单独施用改善的功效。在某些这样的实施方案中,联合施用提供累加效应,其中累加效应是指谷氨酰胺酶抑制剂和所述一种或多种另外的治疗剂的单独施用的每种效应的总和。在某些实施方案中,共同施用产生协同效应。

[0339] 在某些实施方案中,谷氨酰胺酶抑制剂和所述一种或多种另外的化学治疗剂同时施用。在备选实施方案中,在施用谷氨酰胺酶抑制剂之前或之后约5分钟内至约168小时内施用所述一种或多种另外的化学治疗剂。

[0340] 癌细胞的增殖需要脂质合成。正常地,用于脂质合成的乙酰基辅酶A由丙酮酸的线粒体库形成,丙酮酸衍生自糖酵解。然而在低氧条件下,例如通常在肿瘤环境中发现的那些低氧条件下,在线粒体内丙酮酸向乙酰基辅酶A的转化被下调。最近来自Metallo等人(2011)和Mullen等人(2011)的研究揭示在这样的低氧条件下,细胞取而代之地主要转变成使用这样的途径,所述途径涉及 α -酮戊二酸的还原性羧化作用以生产用于脂质合成的乙酰基辅酶A。在这个途径中的第一个步骤涉及经由谷氨酰胺酶将谷氨酰胺转化为谷氨酸。随后,谷氨酸被转化为 α -酮戊二酸,而生成的 α -酮戊二酸在由异柠檬酸脱氢酶介导的还原性羧化步骤中被转化为异柠檬酸。转换到还原性羧化作用途径也发生在某些肾癌细胞系中,所述肾癌细胞系含有或者受损的线粒体或者减弱的信号,供诱导负责将糖酵解丙酮酸转化为乙酰基辅酶A的酶(Mullen等人2011)。一种类似的转换发生在暴露于线粒体呼吸链抑制剂例如二甲双胍、鱼藤酮和抗毒素的细胞中(Mullen等人2011)。因此,在本发明的某些实施方案中,我们提议使用线粒体呼吸链抑制剂和谷氨酰胺酶抑制剂的组合以同时地增加癌细胞对用于脂质合成的谷氨酰胺酶-依赖性途径的依赖性,同时恰好抑制这些途径。

[0341] 对肿瘤细胞中糖酵解的依赖性增加很可能是由于低氧的肿瘤环境削弱了线粒体呼吸。此外,葡萄糖的耗尽诱导用MYC致癌基因转化的细胞的细胞凋亡。这些结果提示抑制糖酵解将具有预防癌细胞增殖的治疗价值。目前存在许多文献记载的糖酵解抑制剂(Pelicano等人,2006)。然而,然而,如Zhao等(2012)所指出的,“可获得的糖酵解抑制剂通常不是很有效的,且需要高剂量,而高剂量可引起高水平的系统毒性”。因为癌细胞典型地以比正常细胞更高的水平利用葡萄糖和谷氨酰胺二者,那些代谢物的每一种的弱化的利用将可能具有协同作用。因此,在本发明的某些实施方案中,我们提议使用糖酵解途径抑制剂和谷氨酰胺酶抑制剂的组合。这样的糖酵解抑制剂包括2-脱氧葡萄糖、氯尼达明(lonidamine)、3-溴代丙酮酸、伊马替尼(imatinib)、羟基硫胺素(oxythiamine)、雷帕霉素(rapamycin)及其药理学等价物。糖酵解可通过耗尽NAD⁺经由通过聚(ADP-核糖)聚合酶激活的途径的DNA烷基化剂而诱导的DNA损害被间接地抑制(Zong等人,2004)。因此,在本发明的一个实施方案中,我们提议使用DNA烷基化剂和谷氨酰胺酶抑制剂的组合。癌细胞利用磷酸戊糖途径连同糖酵解途径一起,以产生衍生自葡萄糖的代谢中间体。因此,在本发明的另一个实施方案中,我们提议使用磷酸戊糖抑制剂例如6-氨基烟酰胺与谷氨酰胺酶抑制剂的组合。

[0342] 在某些实施方案中,本发明的化合物可与非化学癌症治疗方法联合施用。在某些实施方案中,本发明的化合物可以与放射疗法联合施用。在某些实施方案中,本发明的化合物可与手术、热消融、聚焦超声疗法、冷冻疗法或这些的任意组合联合施用。

[0343] 在某些实施方案中,本发明的不同化合物可以与本发明的一种或多种其它化合物

联合施用。而且,这样的组合可以与其它治疗剂如适合于治疗癌症、免疫性或神经性疾病的其它试剂(例如上述试剂)联合施用。

[0344] 在某些实施方案中,可以根据蛋白(例如EGFR或KRAS)的表达水平或其编码的蛋白的氨基酸序列来表征突变。例如,可以使用抗体来测量蛋白的量。适用于本文公开方法的抗体可商购获得,或可以常规制备。用于在感兴趣的蛋白的测定中制备和使用抗体的方法是常规的,并且描述于例如Green等, *Production of Polyclonal Antisera, in Immunochemical Protocols* (Manson编辑) (Humana Press 1992); Coligan等, in *Current Protocols in Immunology*, 第2.4.1章 (1992); Kohler&Milstein (1975), *Nature* 256, 495; Coligan等, 第2.5.1-2.6.7章; 和Harlow等, *Antibodies: A Laboratory Manual*, 第726页 (Cold Spring Harbor Laboratory Pub. 1988)。

[0345] 可以在本发明的方法中使用多种抗体中的任一种。这样的抗体包括例如多克隆、单克隆 (mAb)、重组子、人源化或部分人源化、单链、Fab和其片段。抗体可以是任何同种型, 例如IgM、各种IgG同种型例如IgG1、IgG2a等, 并且它们可以来自产生抗体的任何动物物种, 包括山羊、兔、小鼠、鸡等。术语“对蛋白具有特异性的抗体”是指抗体识别蛋白中的氨基酸限定序列或表位, 并且选择性结合到蛋白, 而通常不结合到不与抗体结合的蛋白。实现特异性结合所需的参数可以使用本领域常规方法常规地确定。

[0346] 在本发明的一些实施方案中, 对EGFR或KRAS具有特异性的抗体固定在表面(例如, 为阵列如微阵列上的反应性元件, 或在另一个表面上, 例如用于基于表面等离子共振 (SPR) 技术, 例如Biacore) 上, 并且通过其特异性结合到抗体的能力来检测样品中的蛋白。或者, 可以将样品中的蛋白固定在表面上, 并通过其特异性结合到抗体的能力进行检测。制备表面和分析(包括对特异性结合有效的条件)的方法是本领域常规和公知的。

[0347] 多种合适的免疫测定类型为免疫组织化学染色、ELISA、Western印迹(免疫印迹)、免疫沉淀、放射免疫测定 (RIA)、荧光激活细胞筛选 (FACS) 等。在本发明的方法中使用的测定可以基于比色读数、荧光读数、质谱、视觉检查等。

[0348] 如上所述, 可以通过测量mRNA量来测量EGFR或KRAS的表达水平。编码EGFR或KRAS的mRNA的量可以使用任何合适的方法测量。这样的方法的实例包括例如逆转录酶-聚合酶链式反应 (RT-PCR), 包括实时PCR、微阵列分析、纳米带、Northern印迹分析、差异杂交和核糖核酸酶保护测定。这样的方法在本领域中是公知的, 并且描述于例如Sambrook等, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 最近版本, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY. 和Ausubel等, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley&sons, New York, N.Y.。

[0349] 在本发明的一些实施方案中, 使用本领域已知的任何方法从受试者(例如来自肿瘤活检)获得组织学样品, 组织学样品包括但不限于组织切片、针活检等。通常, 样品将是“临床样品”, 其是源自患者的样品, 包括为了组织学目的取出的组织切片例如冷冻切片或石蜡切片。样品也可以来自上清液(细胞上清液)或来自细胞培养物的细胞本身、来自组织培养物和其它培养基的细胞。然后从样品获得蛋白质或mRNA, 并用于定量KRAS或EGFR的量和/或识别相对于野生型(主要)序列的突变。

[0350] III. 药盒

[0351] 在某些实施方案中, 本发明提供一种药盒, 其包含:a) 本文所述的谷氨酰胺酶抑制

剂的一种或多种单一剂型；b) 如上所述的化学治疗剂的一种或多种单一剂型；和c) 施用本发明的化合物和化学治疗剂用于治疗肺癌的说明书。

[0352] 本发明提供一种药盒，其包含：

[0353] a) 包含本发明的化合物的药物制剂（例如一种或多种单一剂型）；和

[0354] b) 例如用于治疗或预防肺癌的药物制剂施用的说明书。

[0355] 在某些实施方案中，所述药盒进一步包含用于与如上所述的化学治疗剂联合施用包含本发明的化合物的药物制剂的说明书。在某些实施方案中，所述药盒进一步包含含有如上所述的化学治疗剂的第二药物制剂（例如，作为一种或多种单一剂型）。

[0356] 本公开还提供用于检测患有癌症的受试者是否可能对谷氨酰胺酶抑制剂有响应的药盒。所述药盒可包含用于检测本发明的蛋白的表达量[例如，蛋白的量，和/或编码该蛋白的核酸（例如，mRNA）的量]的一种或多种试剂。药盒中的试剂可以包括例如对蛋白具有特异性的抗体，或对可以用于与RNA（或由其产生的cDNA）杂交或进行RT-PCR的mRNA特异性的探针。所述药盒还可以包括适用于检测、测量和/或定量蛋白或核酸的量的其它试剂。在其它用途中，本发明的药盒可以用于实验应用。技术人员将认识到适合于实施本发明的方法的药盒的组分。

[0357] 任选地，本发明的药盒可以包括用于执行所述方法的说明书。本发明的药盒的任选要素包括合适的缓冲剂、容器或包装材料。药盒的试剂可以在试剂稳定的容器中，例如以冻干形式或稳定的液体。试剂也可以是单个使用形式，例如用于执行针对单个受试者的测定。

[0358] 定义

[0359] 术语“酰基”为本领域公知的且指由通式烃基C(O)-，优选烷基C(O)-表示的基团。

[0360] 术语“酰基氨基”为本领域公知的且指用酰基取代的氨基并可例如由式烃基C(O)NH-表示。

[0361] 术语“酰基氧基”为本领域公知的且指由通式烃基C(O)O-，优选烷基C(O)O-表示的基团。

[0362] 术语“烷氧基”指其上连接有氧的烷基，优选低级烷基。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。

[0363] 术语“烷氧基烷基”指用烷氧基取代的烷基并可由通式烷基-O-烷基表示。

[0364] 本文使用的术语“烯基”指含有至少一个双键的脂族基团并意欲包括“未取代的烯基”和“取代的烯基”二者，其后者指具有替代烯基的一个或多个碳上的氢的取代基的烯基部分。这样的取代基可出现在包括或不包括在一个或多个双键中的一个或多个碳上。而且，这样的取代基包括考虑如下讨论的用于烷基的全部取代基，其中稳定性受到抑制的除外。例如，考虑被一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代的烯基。

[0365] “烷基”基团或“烷烃”是完全饱和的直链或分支的非芳族烃。典型地，直链或分支的烷基具有1至约20个碳原子，优选地1至约10个碳原子，除非另外限定。直链和分支的烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、戊基和辛基。C₁-C₆直链或分支的烷基也称为“低级烷基”基团。

[0366] 而且，如在说明书、实施例和权利要求书通篇中使用的术语“烷基”（或“低级烷基”）意欲包括“未取代的烷基”和“取代的烷基”二者，其后者指具有替代烃骨架的一个或多

个碳上的氢的取代基的烷基部分。这样的取代基,如果没有另外指明,可包括,例如卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(例如硫代酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、亚膦酸酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰氨基(sulfonamido)、磺酰基、杂环基、芳烷基,或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员应该理解,如果适宜,在烃链上取代的部分本身可被取代。例如,取代的烷基的取代基可包括取代的和未取代形式的氨基、叠氮基、亚氨基、酰氨基、磷酰基(包括膦酸酯和亚膦酸酯)、磺酰基(包括硫酸酯、磺酰氨基、氨磺酰基和磺酸酯),和甲硅烷基,以及醚、烷硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸酯,和酯)、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等。示例性的取代的烷基在下文描述。环烷基可用烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、氨基烷基、羰基-取代的烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等进一步取代。

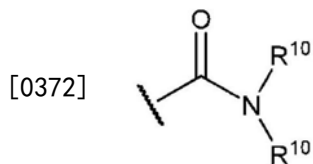
[0367] 术语“ C_{x-y} ”当与化学部分,例如酰基、酰基氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基结合使用时,意欲包括链中含有从x至y个碳的基团。例如,术语“ C_{x-y} 烷基”指取代的或未取代的饱和和烃基,包括链中含有从x至y个碳的直链烷基和支链烷基,包括卤代烷基,例如三氟甲基和2,2,2-三氟乙基等。 C_0 烷基指氢,其中所述基团在末端位置,如果在内部位置的话则为键。术语“ C_{2-y} 烯基”和“ C_{2-y} 炔基”指在长度和可能的取代上类似于上述烷基,但是分别含有至少一个双键或三键的取代的或未取代的不饱和脂族基团。

[0368] 本文使用的术语“烷基氨基”指用至少一个烷基取代的氨基。

[0369] 本文使用的术语“烷硫基”指用烷基取代的硫醇基并可以由通式烷基S-表示。

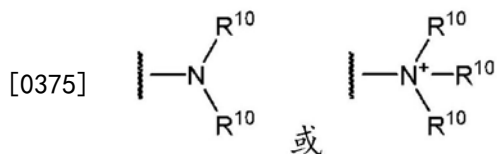
[0370] 本文使用的术语“炔基”指含有至少一个三键的脂族基团并意欲包括“未取代的炔基”和“取代的炔基”二者,其后者指具有替代炔基的一个或多个碳上的氢的取代基的炔基部分。这样的取代基可出现在包括或不包括在一个或多个三键中的一个或多个碳上。而且,这样的取代基包括考虑用于如上讨论的烷基的全部取代基,其中稳定性受到抑制的除外。例如,考虑了被一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代的炔基。

[0371] 本文使用的术语“酰胺”指基团:



[0373] 其中各个 R^{10} 独立地表示氢或烃基,或两个 R^{10} 与它们连接的N原子一起完成在环结构中含有4-8个原子的杂环。

[0374] 术语“胺”和“氨基”是本领域公知的并且指未取代的和取代的胺二者及其盐,例如可由下式表示的部分:



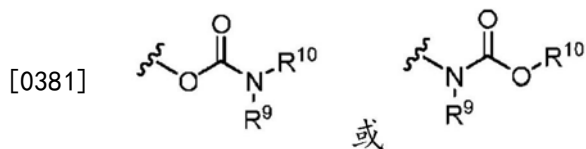
[0376] 其中各个 R^{10} 独立地表示氢或烃基,或两个 R^{10} 与它们连接的N原子一起完成在环结构中含有4-8个原子的杂环。

[0377] 本文使用的术语“氨基烷基”指用氨基取代的烷基。

[0378] 本文使用的术语“芳烷基”指用芳基取代的烷基。

[0379] 本文使用的术语“芳基”包括取代的或未取代的单环芳族基团,其中环上的各个原子是碳。优选所述环是5-至7-元环,更优选6-元环。术语“芳基”也包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个或更多个碳为两个相邻环所共有,其中至少一个环是芳族的,例如其它的环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。芳基包括苯、萘、菲、酚、苯胺等。

[0380] 术语“氨基甲酸酯”为本领域公知的且指以下基团:



[0382] 其中 R^9 和 R^{10} 独立地表示氢或烃基,例如烷基,或 R^9 和 R^{10} 与插入的原子一起完成在环结构中含有4-8个原子的杂环。

[0383] 本文使用的术语“碳环”和“碳环的”指饱和的或不饱和的环,其中环中的各个原子是碳。术语碳环包括芳族碳环和非芳族碳环二者。非芳族碳环包括环烷烃环(其中所有的碳原子都是饱和的)和环烯烃环(其含有至少一个双键)二者。“碳环”包括5-7元单环和8-12元双环。双环碳环的每一个环可以选自饱和的、不饱和的和芳族环。碳环包括双环分子,其中一个、两个或三个或更多个原子是在两个环之间共享的。术语“稠合的碳环”指双环碳环,其中每个环与另一个环共享两个相邻的原子。稠合碳环的每个环可以选自饱和的、不饱和的和芳族环。在一个示例性实施方案中,芳族环,例如苯基,可以稠合于饱和的或不饱和环,例如环己烷、环戊烷或环己烯。饱和的、不饱和的和芳族双环的任何组合,在化学价允许时,包括在碳环的定义中。示例性“碳环”包括环戊烷、环己烷、二环[2.2.1]庚烷、1,5-环辛二烯、1,2,3,4-四氢化萘、二环[4.2.0]辛-3-烯、萘和金刚烷。示例性的稠合碳环包括十氢化萘、萘、1,2,3,4-四氢化萘、二环[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氢-1H-茚和二环[4.1.0]庚-3-烯。“碳环”可以在能够携带氢原子的任何一个或多个位置上被取代。

[0384] “环烷基”基团是完全饱和的环烃。“环烷基”包括单环和双环。典型地,单环环烷基具有3至约10个碳原子,更优选3至8个碳原子,除非另外限定。双环环烷基的第二个环可选自饱和的、不饱和的和芳族环。环烷基包括双环分子,其中一个、两个或三个或更多个原子是在两个环之间共享的。术语“稠合的环烷基”指双环环烷基,其中所述环的每一个与其它环共享两个相邻的原子。稠合双环环烷基的第二个环可选自饱和的、不饱和的和芳族环。“环烯基”基团是含有一个或多个双键的环烃。

[0385] 本文使用的术语“碳环基烷基”指用碳环基取代的烷基。

[0386] 术语“碳酸酯”为本领域公知的且指基团 $-OCO_2-R^{10}$,其中 R^{10} 表示烃基。

[0387] 本文使用的术语“羧基”指由式 CO_2H 表示的基团。

[0388] 本文使用的术语“酯”指基团 $-C(O)OR^{10}$,其中 R^{10} 表示烃基。

[0389] 本文使用的术语“醚”指通过氧连接于另一个烃基的烃基。因此,烃基的醚取代基可以是烃基-0-。醚可以是对称的或不对称的。醚的实例包括,但不限于杂环-0-杂环和芳基-0-杂环。醚包括“烷氧基烷基”,其可以通式烷基-0-烷基表示。

[0390] 本文使用的术语“卤代”和“卤素”意指卤素并包括氯、氟、溴和碘。

[0391] 本文使用的术语“杂芳烷基”和“杂芳基烷基”指用杂芳基取代的烷基。

[0392] 本文使用的术语“杂烷基”指碳原子和至少一个杂原子的饱和或不饱和链,其中没

有两个杂原子是相邻的。

[0393] 术语“杂芳基(heteroaryl)”和“杂芳基(hetaryl)”包括取代的或未取代的芳族单环结构,优选5-至7-元环,更优选5-至6-元环,其环结构包括至少一个杂原子,优选1至4个杂原子,更优选地一个或两个杂原子。术语“杂芳基”和“杂芳基”也包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个或更多个碳为两个相邻的环所共享,其中至少一个环是杂芳族的,例如,另一个环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂芳基包括,例如,吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。

[0394] 本文使用的术语“杂原子”意指不是碳或氢的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧和硫。

[0395] 术语“杂环基”、“杂环”和“杂环的”指取代的或未取代的非芳族环结构,优选3-至10-元环,更优选3-至7-元环,其环结构包括至少一个杂原子,优选1至4个杂原子,更优选地一个或两个杂原子。术语“杂环基”和“杂环的”也包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个或更多个碳是两个相邻的环所共享的,其中至少一个环是杂环,例如,其它的环状环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂环基包括,例如,哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、内酯、内酰胺等。

[0396] 本文使用的术语“杂环基烷基”指用杂环基取代的烷基。

[0397] 本文使用的术语“烃基”指通过碳原子连接的基团,其不具有=O或=S取代基,且典型地具有至少一个碳-氢键和主要为碳的骨架,但是可任选地包括杂原子。因此,基团像甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基和三氟甲基被认为是用于本申请目的的烃基,但取代基例如乙酰基(其在连接碳上具有=O取代基)和乙氧基(其通过氧而不是碳连接)则不是。烃基包括,但不限于芳基、杂芳基、碳环、杂环基、烷基、烯基、炔基及其组合。

[0398] 本文使用的术语“羟烷基”指用羟基取代的烷基。

[0399] 术语“低级”当与化学部分例如酰基、酰基氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基联用时,意在包括其中取代基中有10个或更少,优选6个或更少的非氢原子的基团。“低级烷基”,例如,指含有10个或更少,优选6个或更少的碳原子的烷基。在某些实施方案中,本文限定的酰基、酰基氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基分别是低级酰基、低级酰基氧基、低级烷基、低级烯基、低级炔基或低级烷氧基,无论它们是单独出现或与其它取代基组合出现,例如在描述羟烷基和芳烷基中(在这样的情况中,例如,当计数烷基取代基中的碳原子时,不计数芳基中的原子)。

[0400] 术语“多环基”、“多环”和“多环的”指两个或更多个环(如,环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基),其中两个或更多个原子为两个相邻的环所共享,例如,所述环是“稠合的环”。多环的各个环可以是取代的或未取代的。在某些实施方案中,多环的各个环在环中含有3至10个原子,优选5至7个原子。

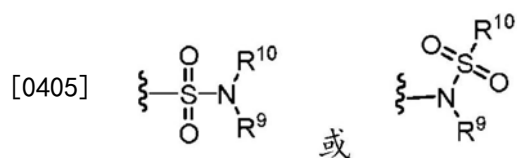
[0401] 术语“甲硅烷基”指其上连接有三个烃基部分的硅部分。

[0402] 术语“取代的”指具有替代在骨架的一个或多个碳上的氢的取代基的部分。应该理解“取代”或“用…取代”包括这样的隐含条件,即这样的取代符合取代的原子和取代基的允许化学价,以及所述取代产生稳定的化合物,例如,其不会自发地经历转化例如通过重排、环化、消去等。如本文所用的术语“取代的”预期包括有机化合物的所有允许的取代基。在一个广泛的方面,可允许的取代基包括有机化合物的无环的和环状的、分支的和未分支的、碳

环的和杂环的、芳族和非芳族取代基。对于适宜的有机化合物,可允许的取代基可以是一个或多个、相同的或不同的。为了本发明的目的,杂原子例如氮可具有氢取代基和/或本文所述的有机化合物的任何可允许的取代基,其满足杂原子的化学价。取代基可包括本文所述的任何取代基,例如,卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(例如硫代酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、亚膦酸酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳烷基,或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员应该理解,如果合适,取代基本身可被取代。除非特别地陈述为“未取代的”,否则提及本文的化学部分时应理解为包括取代的变体。例如,提及“芳基”基团或部分隐含地包括取代的和未取代的变体。

[0403] 术语“硫酸酯(sulfate)”为本领域公知的且指基团 $-\text{OSO}_3\text{H}$,或其药学上可接受的盐。

[0404] 术语“磺酰胺(sulfonamide)”为本领域公知的且指由以下通式表示的基团:



[0406] 其中 R^9 和 R^{10} 独立地表示氢或烃基,例如烷基,或 R^9 和 R^{10} 与插入的原子一起完成在环结构中含有4-8个原子的杂环。

[0407] 术语“亚磺”为本领域公知的且指基团 $\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$,其中 R^{10} 表示烃基。

[0408] 术语“磺酸酯(sulfonate)”为本领域公知的且指基团 SO_3H ,或其药学上可接受的盐。

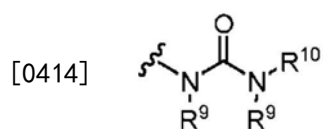
[0409] 术语“磺”为本领域公知的且指基团 $\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$,其中 R^{10} 表示烃基。

[0410] 本文使用的术语“硫代烷基(thioalkyl)”指用硫醇基取代的烷基。

[0411] 本文使用的术语“硫代酯”指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ 或 $\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$,其中 R^{10} 表示烃基。

[0412] 本文使用的术语“硫醚”是醚的等价物,其中氧被硫替代。

[0413] 术语“脲”为本领域公知的并可通过以下通式表示:



[0415] 其中 R^9 和 R^{10} 独立地表示氢或烃基,例如烷基,或任何存在的 R^9 与 R^{10} 和插入原子一起完成在环结构中含有4-8个原子的杂环。

[0416] 术语“保护基团”指一组原子,当连接于分子中反应性官能团时,遮蔽、减少或防止官能团的反应性。典型地,保护基团可以在合成的过程中根据需要被选择性地除去。保护基团的实例可参见Greene和Wuts,有机化学中的保护基团(Protective Groups in Organic Chemistry),第3版1999,John Wiley&Sons,NY和Harrison等,合成有机方法大全(Compendium of Synthetic Organic Methods),Vols.1-8,1971-1996,John Wiley&Sons,NY。代表性的氮保护基团包括但不限于甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苄基、苄氧基羰基(“CBZ”)、叔丁氧基羰基(“Boc”)、三甲基甲硅烷基(“TMS”)、2-三甲基甲硅烷基-乙磺酰基(“TES”)、三苯甲基和取代的三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基(“Fmoc”)、硝基-

藜芦基氧基羰基 (“NVOC”) 等。代表性的羟基保护基团包括但不限于其中羟基是酰化的 (酯化的) 或者烷基化的那些, 例如苄基和三苯甲基醚, 以及烷基醚、四氢吡喃醚、三烷基甲硅烷基醚 (例如, TMS 或 TIPS 基团)、二醇醚, 例如乙二醇和丙二醇衍生物和烯丙基醚。

[0417] 术语“卫生保健提供者”是指提供卫生保健服务给人、社会团体等的个人或组织。“卫生保健提供者”的实例包括医师、医院、持续护理退休社区、专业护理设施、亚急性护理设施、诊所、多专科诊所、独立式门诊中心 (freestanding ambulatory centers)、家庭保健服务机构和HMO。

[0418] 如本文所用, “预防”疾病和病症的治疗剂是指在统计学样品中相对于未治疗的对照样品减少经治疗的样品中的疾病和病症的发生, 或相对于未治疗的对照样品延迟发作或减少疾病和病症的一种或多种症状的严重性的化合物。

[0419] 术语“治疗”包括预防性和/或治疗性治疗。术语“预防性或治疗性”治疗是本领域公认的, 并且包括向宿主施用一种或多种主题组合物。如果在临床表现不希望的病症 (例如宿主动物的疾病或其它不需要的状态) 之前施用, 则治疗是预防性的 (即, 其保护宿主免于产生不想要的病症), 而如果在表现出不希望的病症之后施用, 则治疗是治疗性的 (即意图减轻、改善或稳定现有的不想要的病症或其副作用)。

[0420] 术语“前药”旨在涵盖在生理条件下转化为本发明的治疗活性剂 (例如式I化合物) 的化合物。制备前药的常用方法是包括在生理条件下水解的一个或多个选择的部分以展露出所需的分子。在其他实施方案中, 前药通过宿主动物的酶活性转化。例如, 酯或碳酸酯 (例如, 醇或羧酸的酯或碳酸酯) 是优选的本发明的前药。在某些实施方案中, 在制剂中的某些或所有的式I化合物可用相应的合适的前药替代, 例如, 其中母体化合物中的羟基作为酯或碳酸酯存在, 或者存在于母体化合物中的羧酸作为酯存在。

[0421] 药物组合物

[0422] 本发明的组合物和方法可用于治疗有需要的个体。在某些实施方案中, 个体是哺乳动物, 例如人或非人哺乳动物。当施用到动物例如人时, 组合物或化合物优选作为药物组合物施用, 所述药物组合物包含例如本发明的化合物和药学上可接受的载体。药学上可接受的载体在本领域中是公知的, 并且包括例如水溶液如水或生理缓冲盐水或其它溶剂或载体如二醇、甘油、油如橄榄油或可注射的有机酯。在一个优选的实施方案中, 当这样的药物组合物用于人施用时, 特别是用于侵入性施用途 (即途径如注射或植入, 避免通过上皮屏障的运输或扩散) 时, 水溶液是无热原的, 或基本上无热原。例如, 可以选择赋形剂以实现试剂的延迟释放或选择性靶向一种或多种细胞、组织或器官。药物组合物可以是剂量单位形式, 例如片剂、胶囊 (包括粉末胶囊和明胶胶囊)、颗粒、重构冻干剂、粉末、溶液、糖浆、栓剂、注射剂等。该组合物还可以存在于透皮递送系统中, 例如皮肤贴剂。该组合物也可以存在于适合于局部施用的溶液中, 例如滴眼剂。

[0423] 药学上可接受的载体可以含有生理学上可接受的试剂, 其例如用于稳定、增加溶解度或增加化合物如本发明的化合物的吸收。这样的生理学上可接受的试剂包括例如碳水化合物如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖、抗氧化剂如抗坏血酸或谷胱甘肽、螯合剂、低分子量蛋白或其它稳定剂或赋形剂。药学上可接受的载体 (包括生理学上可接受的试剂) 的选择取决于例如组合物的施用途。制剂或药物组合物可以是自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。药物组合物 (制剂) 也可以是脂质体或其它聚合物基质, 其中其中可以掺入例如本

发明的化合物。例如,包含磷脂或其它脂质的脂质体是无毒的、生理学上可接受的和可代谢的载体,其制造和施用相对简单。

[0424] 本文使用短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人和动物的组织接触,而无过度的毒性、刺激性、过敏反应,或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0425] 本文所用的短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或溶媒,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。每种载体在与制剂的其它成分适配和对患者无害的意义上,必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:(1)糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4)粉末化黄耆胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;(9)油,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油;(10)二醇,例如丙二醇;(11)多元醇,例如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液;(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;和(21)其它用于药物制剂中的无毒适配物质。

[0426] 药物组合物(制剂)可以通过多种施用途径中任一种施用到受试者,所述施用途径包括例如口服(例如,在水溶液或非水溶液或悬浮液中的浸湿形式(drench)、片剂、胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、大丸剂、粉末、颗粒、用于施加到舌的糊剂;通过口腔粘膜(例如舌下)吸收;肛门、直肠或阴道(例如,作为阴道药栓、乳膏或泡沫);肠胃外(包括肌内,静脉内,皮下或鞘内,例如作为无菌溶液或悬浮液);鼻;腹膜内;皮下;透皮(例如作为施加到皮肤的贴剂);和局部(例如,作为施加到皮肤的乳膏、软膏或喷雾剂,或作为滴眼剂)。该化合物也可以配制用于吸入。在某些实施方案中,化合物可以简单地溶解或悬浮在无菌水中。合适的施用途径和适用于其的组合物的细节可以在例如美国专利号6,110,973、5,731,000、5,541,231、5,427,798、5,358,970和4,172,896以及其中引用的专利中找到。

[0427] 制剂可以方便地以单位剂量形式存在,并且可以通过制药领域中公知的任何方法制备。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于要治疗的宿主、特定的给药模式而变化。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常是产生治疗效果的化合物的量。通常,按照百分比计,该量范围为约1%至约99%活性成分,优选约5%至约70%,最优选约10%至约30%。

[0428] 制备这些制剂或组合物的方法包括使活性化合物如本发明化合物与载体以及任选的一种或多种辅助成分结合的步骤。通常,通过将本发明的化合物与液体载体或细分散的固体载体或两者均匀且充分地混合,然后如果需要,使产物成形来制备制剂。

[0429] 适合于口服给药的本发明制剂可以是胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用调味基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶)、冻干粉剂、粉剂、颗粒剂的形式,或作为水性或非水性液体中的溶液或混悬剂,或作为水包油或油包水液体乳液,或作为酞剂或糖浆,或作为软锭剂(使用惰性基质,如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)和/或作为漱口水等,各自包含预定量的作为活性成分的本发明化合物。组合物或化合物也可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂施用。

[0430] 为了制备口服给药的固体剂型(胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、片剂、丸剂、糖

衣丸、粉剂、颗粒剂等),将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或以下任一种:(1)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如,羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)湿润剂,例如甘油;(4)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,例如石蜡;(6)吸收促进剂,例如季胺化合物;(7)润湿剂,例如,鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,例如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,及其混合物;(10)络合剂(complexing agents),例如,改性和未改性的环糊精;和(11)着色剂。在胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、片剂和丸剂的情况下,药物组合物也可包含缓冲剂。也可使用类似类型的固体组合物作为在使用这样的赋形剂如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugars)以及高分子量聚乙二醇等软和硬-填充的明胶胶囊中的填充剂。

[0431] 片剂可以通过压制或模制,任选地用一种或多种辅助成分制得。压制片剂可以使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羧基乙酸淀粉钠或交联的羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂制备。模制片剂可以通过在合适的机器中将经惰性液体稀释剂湿润的粉末化合物的混合物模压成形而制得。

[0432] 药物组合物的片剂和其它固体剂型,例如糖锭剂、胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、丸剂和颗粒剂,可任选划痕或用包衣和壳制备,例如肠溶包衣和制药领域熟知的其它包衣。它们也可使用例如各种比例的羟丙基甲基纤维素(以提供所需的释放曲线)、其它聚合物基质、脂质体和/或微球体来配制,以提供缓慢释放或控制释放其中的活性成分。它们可以例如,通过细菌截留滤器而过滤,或通过包括可溶于无菌水的无菌固体组合物形式的灭菌剂,或通过临用前包括某些其它无菌可注射的介质来灭菌。这些组合物也可任选地含有遮光剂并且可以具有仅释放活性成分的组分,或优先地在胃肠道的某些部分,任选地,以延迟方式释放。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。活性成分也可以微囊形式存在,如果合适的话,与一种或多种上述赋形剂一起。

[0433] 可用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、用于重构的冻干制剂、微乳剂、溶液剂、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除了活性成分,液体剂型还可含有本领域常用的惰性稀释剂,例如,水或其它溶剂、环糊精及其衍生物、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨醇脂肪酸酯,及其混合物。

[0434] 除了惰性稀释剂,口服组合物还可包括辅助剂例如湿润剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、香料和防腐剂。

[0435] 除了活性化合物以外,悬浮液还可以包含悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0436] 用于直肠、阴道或尿道施用的药物组合物的制剂可以栓剂形式存在,其可以通过将一种或多种活性化合物与一种或多种合适的非刺激性赋形剂或载体混合来制备,所述非刺激性赋形剂或载体包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯,且在室温下为固体,但在体温下为液体,因此将在直肠或阴道腔中熔融并释放活性化合物。

[0437] 用于口腔施用的药物组合物的制剂可以作为漱口剂、口腔喷雾剂或口腔软膏剂提

供。

[0438] 可替换地或另外地,可以配制组合物以经由导管、支架、线或其它腔内装置递送。通过这样的装置递送可能对递送到膀胱、尿道、输尿管、直肠或肠特别有用。

[0439] 适合于阴道施用的制剂还包括含有本领域已知适合的载体的阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂。

[0440] 用于局部或经皮施用的剂型包括粉末、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。活性化合物可以在无菌条件下与药学上可接受的载体和与可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0441] 除了活性化合物外,软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶还可含有赋形剂如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄耆胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌,或其混合物。

[0442] 除了活性化合物外,粉末和喷雾剂还可含有赋形剂如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂还可含有常规推进剂,如氯氟烃和挥发性未被取代的烃,如丁烷和丙烷。

[0443] 透皮贴剂具有提供本发明的化合物向身体的受控递送的附加优点。这种剂型可以通过将活性化合物溶解或分散在适当的介质中来制备。吸收促进剂也可用于增加化合物通过皮肤的通量。这种通量的速率可以通过提供速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。

[0444] 眼用制剂、眼膏、粉末、溶液等也被认为在本发明的范围内。示例性的眼用制剂描述于美国公开号2005/0080056、2005/0059744、2005/0031697和2005/004074以及美国专利号6,583,124,其内容通过引用并入本文。如果需要,液体眼用制剂具有与泪液、房水或玻璃体液类似的性质,或与这种液体相容。优选的施用途径是局部施用(例如局部施用,例如滴眼剂或通过植入物施用)。

[0445] 如本文所用的短语“胃肠外施用(parenteral administration)”和“胃肠外施用(administered parenterally)”是指除肠内和局部施用外的施用模式,通常通过注射,且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、角质层下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。适合于胃肠外给药的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液,或无菌粉末组合的一种或多种活性化合物,所述粉末可以在临用前重构成无菌可注射的溶液或分散液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与计划的接受者的血液等渗的溶质,或助悬剂或增稠剂。

[0446] 可用于本发明的药物组合物的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油例如橄榄油和可注射的有机酯,如油酸乙酯。例如,通过使用包衣材料例如卵磷脂,通过在分散体的情况下维持所需的粒度,并且通过使用表面活性剂,可以保持适当的流动性。

[0447] 这些组合物还可以含有佐剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。避免微生物起作用可以通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等来确保。将等渗剂如糖、氯化钠等包括在组合物中也是合乎需要的。另外,可通过包含延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶来延长可注射药物形式的吸收。

[0448] 在一些情况下,为了延长药物的作用,期望减缓从皮下或肌肉注射的药物的吸收。这可以通过使用具有差的水溶性的结晶或非晶材料的液体悬浮液来完成。药物的吸收速率则取决于其溶解速率,溶解速率继而取决于晶体大小和结晶形式。或者,胃肠外施用的药物形式的延迟吸收通过将药物溶解或悬浮于油性载体中来完成。

[0449] 通过在可生物降解的聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成主题化合物的微胶囊化基质来制备可注射储库形式。根据药物与聚合物的比率以及所用特定聚合物的性质,可以控制药物释放的速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将药物截留在与身体组织相容的脂质体或微乳液中制备储库可注射制剂。

[0450] 为了用于本发明的方法,可以给予活性化合物本身或作为含有例如0.1至99.5% (更优选0.5至90%)的活性成分与药学上可接受的载体组合的药物组合物。

[0451] 引入方法也可以通过可再注入或可生物降解装置来提供。近年来已经在体内开发和试验各种缓释聚合物装置,用于药物的受控递送,包括蛋白生物制药。可以使用各种生物相容性聚合物(包括水凝胶),包括可生物降解的和不可降解的聚合物,以形成用于在特定目标位置持续释放化合物的植入物。

[0452] 可以改变药物组合物中活性成分的实际剂量水平,以获得有效实现特定患者、组合物和施用模式的所需治疗反应、而对患者没有毒性的活性成分的量。

[0453] 所选择的剂量水平将取决于多种因素,包括所采用的具体化合物或化合物组合或其酯、盐或酰胺的活性,施用途径,施用时间,所采用的具体化合物的排泄速率,治疗的持续时间,与所采用的具体化合物组合使用的其它药物、化合物和/或材料,经治疗的患者的年龄、性别、体重、症状、一般健康和以前的病史以及医学领域中公知的类似因素。

[0454] 具有本领域普通技术的医生或兽医可以容易地确定和开出所需药物组合物的治疗有效量。例如,医师或兽医可以从低于达到所需治疗效果所需要水平的药物组合物或化合物的剂量开始并逐渐增加剂量直至达到所需效果。“治疗有效量”是指足以引起所需治疗效果的化合物的浓度。通常理解的是,化合物的有效量将根据受试者的体重、性别、年龄和病史而变化。影响有效量的其它因素可以包括但不限于患者病症的严重性、经治疗的疾病、化合物的稳定性,以及如果需要的话,与本发明的化合物一起施用的另一种类型的治疗剂。更大的总剂量可以通过多次施用试剂来递送。确定功效和剂量的方法是本领域技术人员已知的(Isselbacher等(1996)Harrison's Principles of Internal Medicine第13版,1814-1882,通过引用并入本文)。

[0455] 一般来说,用于本发明的组合物和方法的活性化合物的合适日剂量将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。这样的有效剂量通常将取决于上述因素。

[0456] 如果需要,活性化合物的有效日剂量可作为1、2、3、4、5、6或更多个亚剂量施用,其在整天以合适间隔、任选地以单位剂型分开施用。在本发明的某些实施方案中,活性化合物可以每日施用2或3次。在优选的实施方案中,活性化合物将每日施用1次。

[0457] 接受这种治疗的患者是有需要的任何动物,包括灵长类动物,特别是人,和其它哺乳动物例如马、牛、猪和绵羊;以及一般家禽和宠物。

[0458] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以单独使用或与另一种类型的治疗剂联合施用。如本文所用,短语“联合施用”是指两种或更多种不同治疗化合物的任何形式的施用,使得施用第二化合物时,先前施用的治疗化合物在体内仍然有效(例如,两种化合物同时对

患者有效,可能包括两种化合物的协同作用)。例如,不同的治疗化合物可以相同的制剂或以分开的制剂同时或依次施用。在某些实施方案中,不同的治疗化合物可以在1小时,12小时,24小时,36小时,48小时,72小时或一周内彼此分开施用。因此,接受这种治疗的个体可受益于不同治疗化合物的联合作用。

[0459] 在某些实施方案中,本发明的化合物与一种或多种另外的治疗剂(例如一种或多种另外的化学治疗剂)的联合施用提供相对于本发明的化合物(例如,式I或Ia的化合物)或所述一种或多种另外的治疗剂的每个单独施用的改进的功效。在某些这样的实施方案中,联合施用提供累加效应,其中累加效应是指本发明的化合物和所述一种或多种另外的治疗剂的单独施用的每种效果的总和。

[0460] 本发明包括本发明化合物的药学上可接受的盐在本发明的组合物和方法中的用途。在某些实施方案中,本发明考虑的盐包括,但不限于烷基、二烷基、三烷基或四烷基铵盐。在某些实施方案中,本发明考虑的盐包括,但不限于L-精氨酸、苄乙苄胺(benenthamine)、苄星、甜菜碱、氢氧化钙、胆碱、地阿诺、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、海巴明(hydrabamine)、1H-咪唑、锂、L-赖氨酸、镁、4-(2-羟乙基)吗啉、哌嗪、钾、1-(2-羟乙基)吡咯烷、钠、三乙醇胺、氨丁三醇和锌盐。在某些实施方案中,本发明考虑的盐包括,但不限于Na、Ca、K、Mg、Zn或其它金属盐。

[0461] 药学上可接受的酸加成盐也可作为各种溶剂合物,例如与水、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺等的溶剂合物存在。也可制备这样的溶剂合物的混合物。这样的溶剂合物的来源可来自结晶的溶剂,在制剂或结晶的溶剂中固有的,或对于所述溶剂为外来的。

[0462] 润湿剂、乳化剂和润滑剂,例如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于组合物中。

[0463] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟基茴香醚(BHA)、丁羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;和(3)金属螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

实施例

[0464] 美国专利号8,604,016描述了本发明的示例性化合物的合成,其通过引用并入本文。在美国专利8,604,016中还描述了用于各种测定的方案,包括使用本发明化合物的重组酶测定和研究细胞增殖的测定、溶解度、和Caco-2渗透性。

[0465] IC₅₀是定量量度,表明需要多少化合物才能将给定的生物活性抑制一半。

[0466] 在美国申请公开号2015/0004134中提出了检查示例性谷氨酰胺酶抑制剂对各种癌症类型的功效的各种体外和体内研究,其通过引用并入本文。

[0467] 实施例1:肺腺癌异种移植功效研究

[0468] 向6-8周龄的雌性scid/beige小鼠(n=20)的皮下植入悬浮于PBS中的 1×10^7 个H2122肺腺癌细胞/小鼠。将小鼠随机分成下列两组,每组n=10只小鼠:1)溶媒对照物(25%羟丙基- β -环糊精)和2)化合物670以200mg/kg口服投配(在25%HP- β -CD中以20mg/mL配制)。对于两组,均在植入后24小时开始投药并持续BID口服23天。每周用卡尺测量肿瘤三次,并使用公式肿瘤体积(mm³)=($axb^2/2$)计算肿瘤体积,其中'b'是最小直径,且'a'是最大

垂直直径。**P值<0.01 (双面T检验)。结果如图1所示。

[0469] 实施例2:KRAS或EGFR中的激活突变预测化合物670在NSCLC中的敏感性

[0470] 如图2所示,显示KRAS突变的非小细胞肺癌细胞系通常比野生型nsc1c细胞系对用化合物670 (CB-839) 的治疗更敏感,具有较高的停滞生长和/或细胞死亡发生率。对化合物670 (CB-839) 的敏感性与许多非小细胞肺癌的KRAS和EGFR突变的存在相关,如表3所示。

[0471] 表3:EGFR/KRAS突变和对谷氨酰胺酶抑制剂的敏感性

[0472]

细胞系	对 CB-839 的敏感性			KRAS	KRAS AMP	EGFR
	平均值	SEM	n			
A549(CALA)	-68.565	0.206	2	KRAS G12S	没有 amp	wt
H2023(CALA)	-47	11.533	3	wt	没有 amp	wt
H1568(CALA)	-38	8.073	4	wt	没有 amp	wt
H358(CALA)	-34	13.22	4	KRAS G12C	没有 amp	wt
H2030(CALA)	-30	4.58	3	KRAS G12C	没有 amp	wt
H2122(CALA)	-28.637	14.635	5	KRAS G12C	没有 amp	wt
H2347(CALA)	-14	4.16	3	KRAS L19F	没有 amp	wt
H23(CALA)	-13	8.052	4	KRAS G12C	AMP	wt
H1703(CALA)	-10	3.764	4	wt	AMP	wt
HCC827(CALA)	-9	11.93	3	wt	没有 amp	EGFR 外显子 19 缺失
H441(CALA)	-2.67	0.67	3	KRAS G13V	AMP	wt
H661(CALA)	1.33	7.86	3	wt	AMP	wt
H1437(CALA)	8.33	1.86	3	wt	没有 amp	wt
H647(CALA)	18.267	6.871	3	KRAS G13D	没有 amp	wt
H1650(CALA)	19	0	1	wt	没有 amp	EGFR 外显子 19 缺失
H1975(CALA)	22.225	16.481	4	wt	没有 amp	EGFR L858R/T790M
H226(CALA)	38.75	14.659	4	wt	没有 amp	wt
H2073(CALA)	57.67	20.22	3	wt	没有 amp	wt
H1563(CALA)	61.5	12.26	4	wt	没有 amp	wt
H1299(CALA)	68.67	4.91	3	wt	没有 amp	wt
H2085(CALA)	80.667	23.877	3	wt	没有 amp	没有数据

[0473]	H838(CALA)	82	5.29	3	wt	AMP	wt
	H1693(CALA)	82.67	9.53	3	wt	没有 amp	wt
	ChaGo-K1(CALA)	86	6	3	wt	没有 amp	wt

[0474] 表3中列出的每种细胞系中的基因突变通过CCLE (癌细胞系百科全书) 确定,除了通过德克萨斯西南大学数据库确定的H2085外。

[0475] 实施例3:谷氨酰胺酶抑制剂和抗癌剂的共同施用

[0476] 在生长培养基中用剂量滴定CB-839、抗癌剂或其混合物处理细胞72小时。在培育结束时,使用Cell Titer Glo根据制造商的方案 (Promega, Madison, WI) 测量细胞存活力。所有化合物处理的细胞增殖以条形图表示,其中发光输出、相对光单位 (RLU) 与活细胞数目相关。使用Calculusyn程序 (biosoft.com) 计算组合指数,并报道CB-839和每种试剂的单独混合物。图3显示联合治疗的结果。

[0477] 实施例4:用CB-839、司美替尼以及CB-839和司美替尼的异种移植研究。

[0478] 雌性scid/beige小鼠 (7-9周龄) 皮下植入与基质胶1:1混合的 1×10^7 H2122肺癌细胞。每周用卡尺测量肿瘤三次,并使用公式肿瘤体积 (mm^3) = $(a \times b^2 / 2)$ 计算肿瘤体积,其中' b' 是最小直径,且' a' 是最大垂直直径。当连续三次测量肿瘤体积增加 (平均肿瘤体积 $\sim 450 \text{mm}^3$) 时,将小鼠随机分为以下四组,每组n=10只小鼠:1) 口服投配BID的媒介对照物 (25%羟丙基- β -环糊精); 2) 口服投配BID的200mg/kg的CB-839 (化合物670) (在25%HP- β -CD中以20mg/mL配制); 3) 口服投配QD的1mg/kg的司美替尼 (在0.5%CMC/0.1%PS80中配制); 和4) 口服BID的200mg/kg的CB-839和每天口服投配一次的1mg/kg的司美替尼。**P值 < 0.01 (双面T检验)。结果如图3所示。

[0479] 通过引用并入

[0480] 本文提及的所有出版物和专利都通过引用整体并入本文,如同每个单独的出版物或专利被具体地和单独地指出通过引用并入。在冲突的情况下,将以本申请 (包括本文中的任何定义) 为准。在2012年11月19日提交并且在2013年12月10日发布的美国专利号8,604,016的化合物、合成方法和实验方案和结果通过引用并入本文。

[0481] 等同物

[0482] 虽然已经讨论了本发明的具体实施方案,但是上述说明是说明性的而不是限制性的。在阅读本说明书和下面的权利要求后,本发明的许多变化对于本领域技术人员将变得显而易见。本发明的全部范围应该通过参考权利要求以及它们的等同物的全部范围和说明书以及这样的变化来确定。

H2122 肺腺癌异种移植

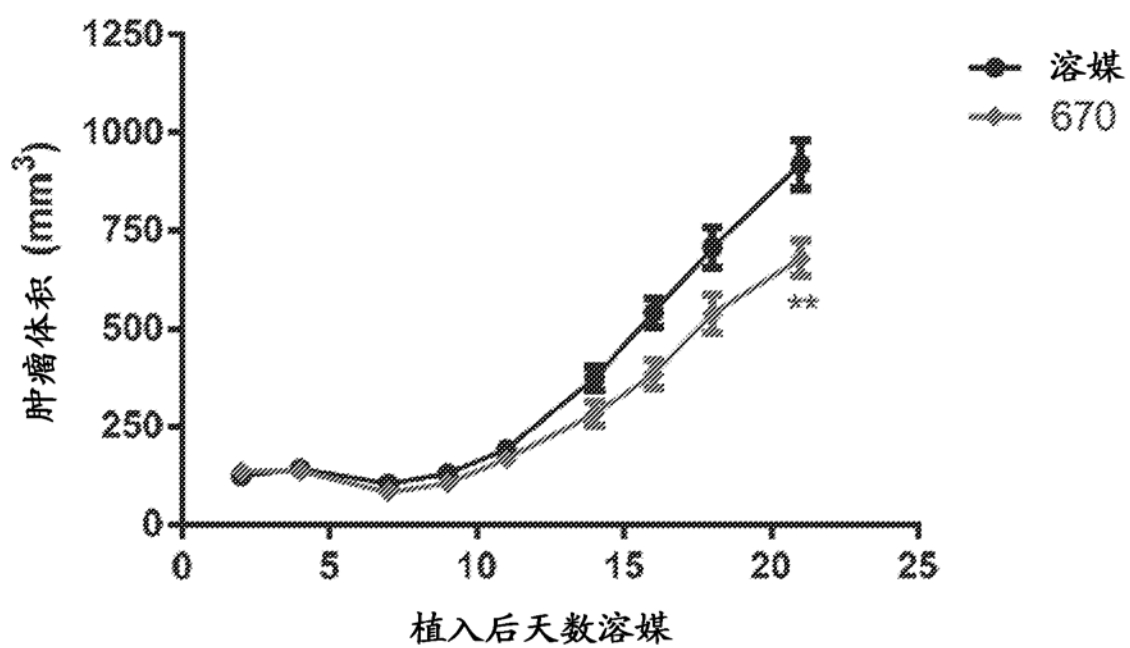


图 1

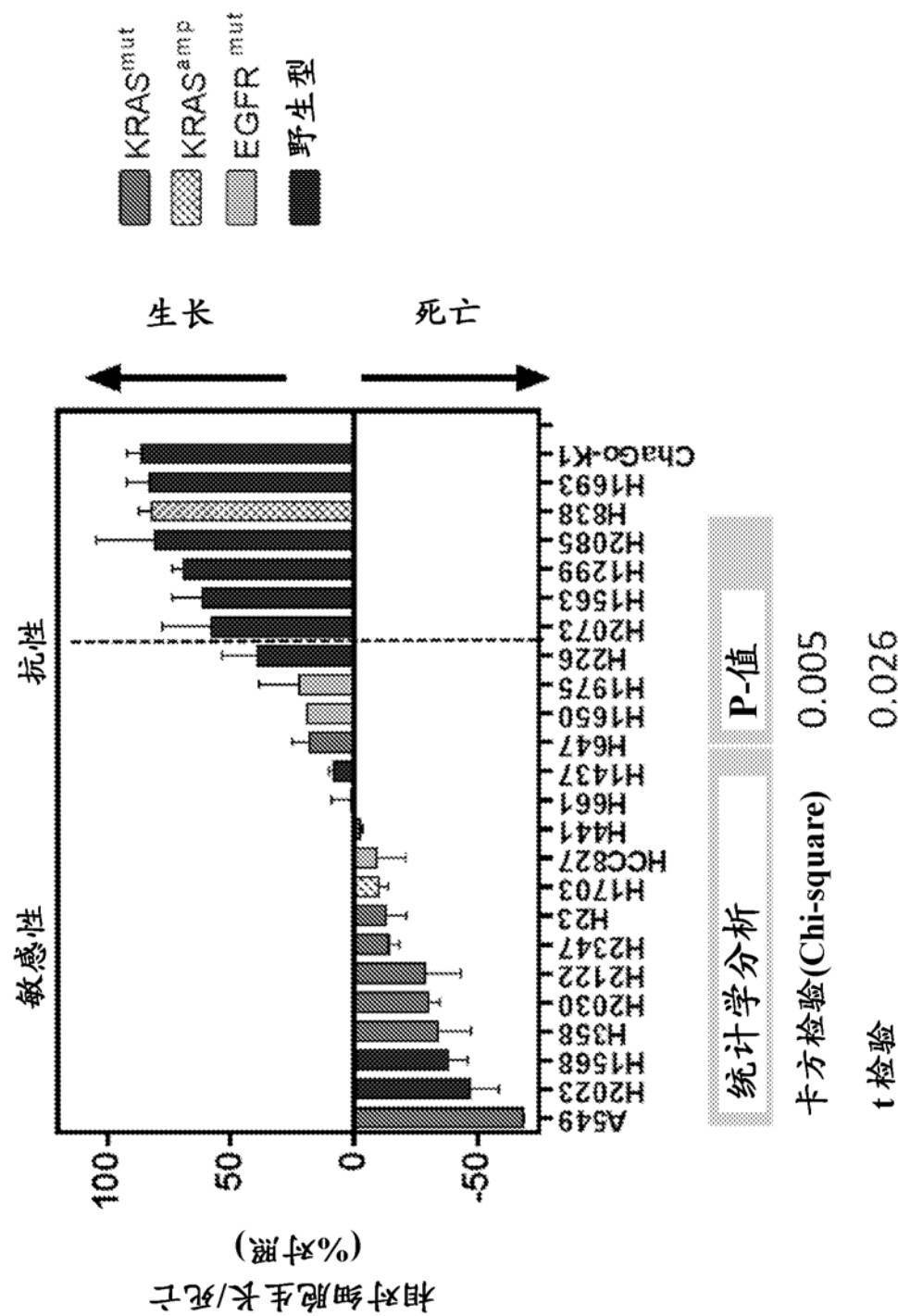


图 2

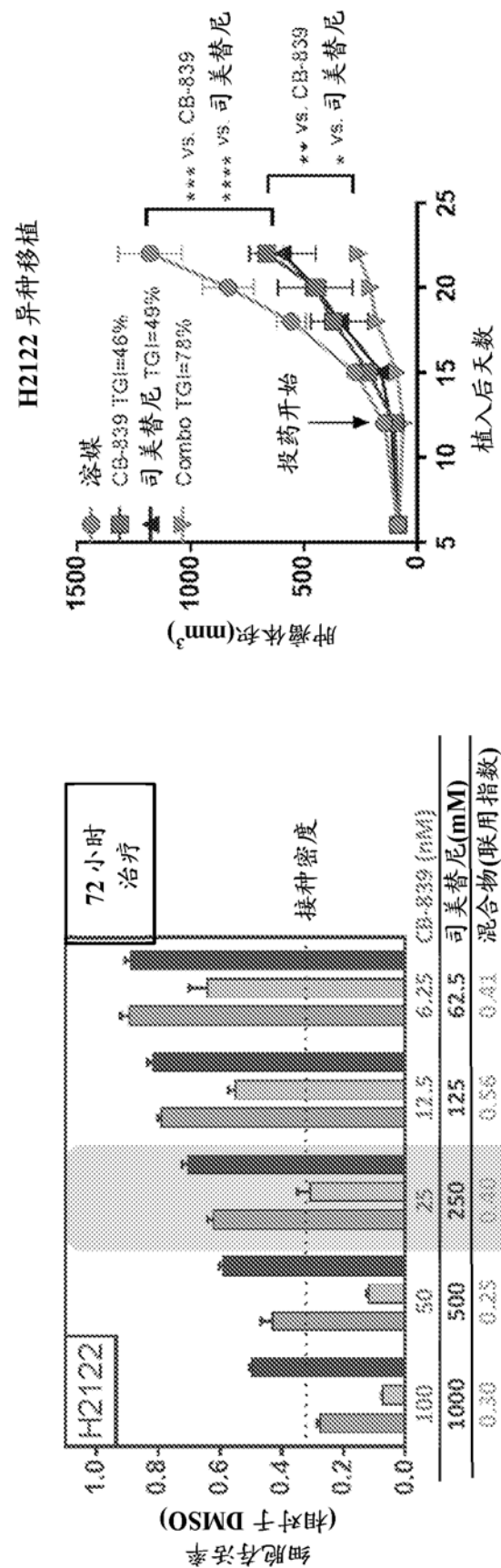


图 3