

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 2 年 10 月 1 日 (2020.10.1)

【公表番号】特表 2019-526560 (P2019-526560A)

【公表日】令和 1 年 9 月 19 日 (2019.9.19)

【年通号数】公開・登録公報 2019-038

【出願番号】特願 2019-510659 (P2019-510659)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/501

A 6 1 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 8 月 19 日 (2020.8.19)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

がんまたは骨髄増殖性疾患の処置または予防に使用するための、グルタミナーゼ阻害剤を含む組成物であって、カボザンチニブ、アキシチニブおよび A L K 阻害剤から選択される抗がん剤と共投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 2】

前記抗がん剤が、カボザンチニブ、クリゾチニブおよびアキシチニブから選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記抗がん剤がカボザンチニブである、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記抗がん剤がクリゾチニブである、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

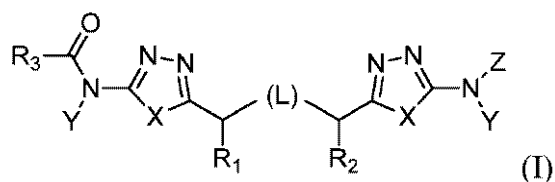
【請求項 5】

前記抗がん剤がアキシチニブである、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

## 【請求項 6】

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I の化合物

## 【化 1 5】



または薬学的に許容されるその塩であり、式中、

L は、 $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{S}$ 、 $\text{SCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、または

## 【化 1 6】



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

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

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

$\text{R}_7$  は、存在する各々に対して独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキルもしくはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Z は、Hまたは $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

$\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、

$\text{R}_3$ は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、ヘテロアリーロキシアルキルまたは $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ または $\text{OR}_6$ を表し、ここで、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

$\text{R}_4$ および $\text{R}_5$ は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表し、ここで、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

$\text{R}_6$ は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール

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

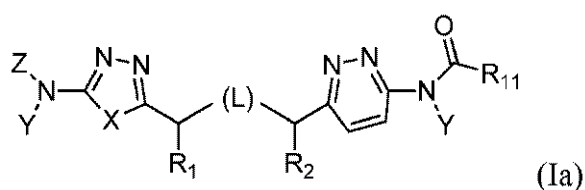
$R_8$ 、 $R_9$ および $R_{10}$ は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリーール、アリーールアルキル、アリーールオキシ、アリーールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーールオキシ、またはヘテロアリーールオキシアルキルを表すか、あるいは $R_8$ および $R_9$ は、これらが結合している炭素と一緒に、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、ここで、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 $R_8$ 、 $R_9$ および $R_{10}$ のうちの少なくとも2つは、Hではない、

請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項7】

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式Iaの化合物

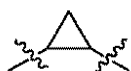
【化17】



または薬学的に許容されるその塩であり、式中、

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

【化18】



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

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

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

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

Zは、Hまたは $R_3(CO)$ を表し、

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

$R_3$ は、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリーール、アリーールアルキル、アリーールオキシ、アリーールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシアルキルまたは $C(R_8)(R_9)$

) ( $R_{10}$ )、 $N(R_4)(R_5)$  または  $OR_6$  を表し、ここで、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$  を形成してもよく、

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

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

$R_8$ 、 $R_9$  および  $R_{10}$  は、それぞれ独立して、 $H$  または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアリル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアリル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいは  $R_8$  および  $R_9$  は、これらが結合している炭素と一緒に、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、ここで、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$  を形成してもよく、 $R_8$ 、 $R_9$  および  $R_{10}$  のうちの少なくとも2つは、 $H$  ではなく、

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

$R_{12}$  および  $R_{13}$  は、それぞれ独立して、 $H$  または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアリル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアリル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、ここで、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$  を形成してもよく、 $R_{12}$  および  $R_{13}$  の両方ともが  $H$  ではなく、 $R_{14}$  は、置換または非置換のアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリールオキシアルキルを表す、

請求項1から5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項8】

$R_{11}$  が、置換もしくは非置換のアリールアルキルを表す、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

$R_{11}$  が、置換もしくは非置換のベンジルを表す、請求項7または8に記載の組成物。

【請求項10】

(a)  $L$  が、 $CH_2SCH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CH_2S$  または  $SCH_2$  を表し、好ましくは  $CH_2CH_2$  を表す、

(b) Y が H を表す、

(c) X が、S または  $\text{CH}=\text{CH}$  を表し、好ましくは S を表す、

(d) Z が  $\text{R}_3$  ( $\text{CO}$ ) を表す、または

(e)  $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  が、それぞれ H を表す、

請求項 7 ~ 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

$\text{R}_3$  および  $\text{R}_{11}$  が同一ではない、請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

$\text{R}_3$  が、置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表す、請求項 7 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

$\text{R}_3$  が、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルを表す、請求項 7 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物。

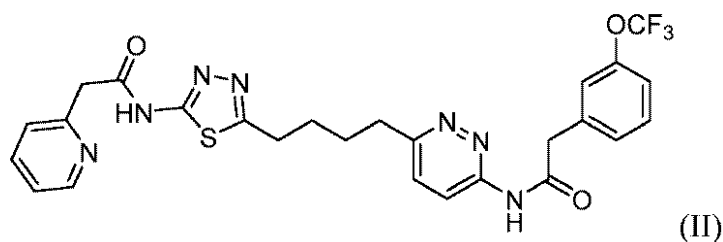
【請求項 14】

L が、 $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{S}$  または  $\text{SCH}_2$  を表し、Y が H を表し、X が S を表し、Z が  $\text{R}_3$  ( $\text{CO}$ ) を表し、 $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  が、それぞれ H を表し、 $\text{R}_3$  が、置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表し、 $\text{R}_{11}$  が、置換もしくは非置換のアリールアルキルを表し、好ましくは、 $\text{R}_3$  が、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルを表す、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 (II) の構造を有する化合物

【化 19】



または薬学的に許容されるその塩である、請求項 7 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記がんが、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、胆道がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹グリア細胞腫、中枢神経系非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、中枢神経系胚芽腫、乳がん、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、子宮頸がん、小児期がん、脊索腫、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌 (DCIS)、胚芽腫、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣細胞腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃のがん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍 (GIST)、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、グリア細胞腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝細胞がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、島細胞腫瘍、カボジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、肝がん、上皮内小葉癌 (LCIS)、肺がん、リンパ腫、AIDS 関連リンパ腫、男性乳がん、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明の転移性頸

部扁平上皮がん、NUT遺伝子を含む正中管癌、口のがん(Mouth Cancer)、多発性内分泌腺新生物症候群、多発性骨髄腫/形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成/骨髄増殖性新生物、多発性骨髄腫、鼻腔がん、副鼻腔がん、鼻咽頭がん、ニューロblastoma、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔のがん(Oral Cancer)、口腔がん(Oral Cavity Cancer)、口唇がん、中咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膵がん、乳頭腫症、傍神経節腫、上皮小体がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、中間型松果体実質腫瘍、松果体芽腫、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、胸膜肺芽腫、乳がん、原発性中枢神経系(CNS)リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、腎盂がん、尿管がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、腎盂尿管の移行性細胞がん、妊娠性絨毛腫瘍、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症またはウィルムス腫瘍である、がんの処置または予防に使用するための、請求項1~15のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項17】

前記がんが、脳腫瘍、乳がん、肝細胞がん、非小細胞肺がんおよび小細胞肺がんを含めた肺がん、黒色腫、卵巣がん、前立腺がん、ならびに腎細胞がんから選択される、がんの処置または予防に使用するための、請求項1~16のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項18】

前記がんが非小細胞肺がんである、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

前記がんが腎細胞がんである、請求項17に記載の組成物。

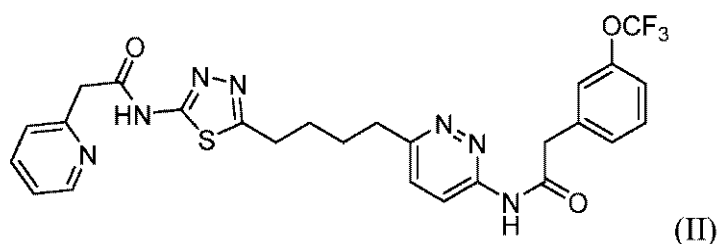
【請求項20】

前記がんが、カボザンチニブ、クリゾチニブおよびアキシチニブから選択される抗がん剤に耐性がある、請求項16~19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項21】

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式IIの化合物

【化20】



または薬学的に許容されるその塩である、請求項3に記載の組成物。

【請求項22】

前記がんが、腎細胞癌、乳がん、脳腫瘍、肝細胞がん、非小細胞肺がん、黒色腫、卵巣がんまたは前立腺がんである、請求項21に記載の組成物。

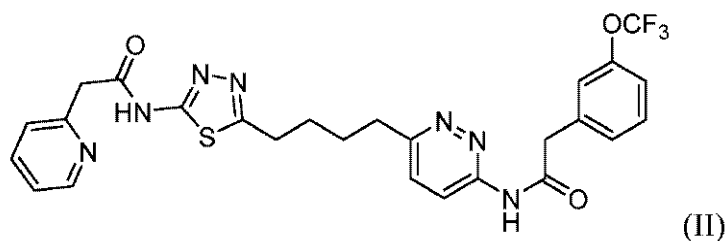
【請求項23】

前記がんが腎細胞癌である、請求項22に記載の組成物。

【請求項24】

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式IIの化合物

【化 2 1】



または薬学的に許容されるその塩である、請求項 4 に記載の組成物。

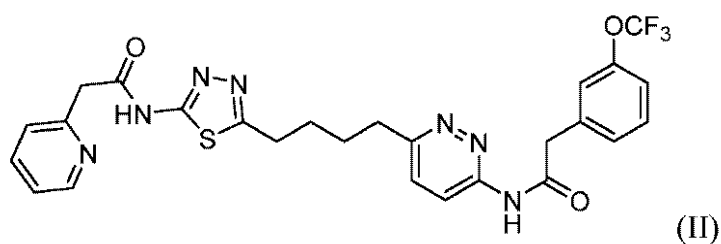
【請求項 2 5】

前記がんが非小細胞肺癌である、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I I の化合物

【化 2 2】



または薬学的に許容されるその塩である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記がんが腎細胞癌である、請求項 2 6 に記載の組成物。

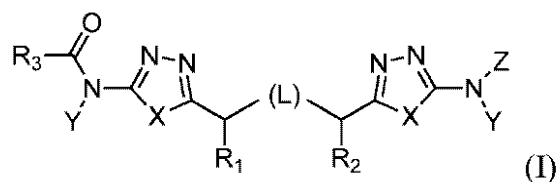
【請求項 2 8】

グルタミナーゼ阻害剤と、カボザンチニブ、クリゾチニブおよびアキシチニブから選択される抗がん剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 2 9】

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I の化合物

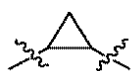
【化 2 3】



または薬学的に許容されるその塩であり、式中、

L は、 $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{S}$ 、 $\text{SCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、または

【化 2 4】



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

は、ヒドロキシで置き換えられていてもよく、

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

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

$\text{R}_7$ は、存在する各々に対して独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキルもしくはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Zは、Hまたは $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

$\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、

$\text{R}_3$ は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルまたは $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ または $\text{OR}_6$ を表し、ここで、任意の遊離ヒドロキシ基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

$\text{R}_4$ および $\text{R}_5$ は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、ここで、任意の遊離ヒドロキシ基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

$\text{R}_6$ は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、ここで、任意の遊離ヒドロキシ基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

$\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ および $\text{R}_{10}$ は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいは $\text{R}_8$ および $\text{R}_9$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、ここで、任意の遊離ヒドロキシ基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、 $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ および $\text{R}_{10}$ のうちの少なくとも2つは、Hではない、

請求項28に記載の薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】



他の実施形態では、本発明は、カボザンチニブ、クリゾチニブおよびアキシチニブから選択される抗がん剤の有効量と、グルタミナーゼ阻害剤（例えば、式 I の化合物など）の有効量とを含む、がんまたは骨髄増殖性疾患を処置または予防するためのキットであって、抗がん剤および阻害剤が、任意選択で、別個にまたは組み合わせて薬学的組成物として製剤化されている、キットを提供する。特定の実施形態では、キットは、本明細書中に記載されている状態または疾患の処置または予防において使用するためのものであってよい。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

がんまたは骨髄増殖性疾患を処置または予防する方法であって、グルタミナーゼ阻害剤と、カボザンチニブ、アキシチニブおよび A L K 阻害剤から選択される抗がん剤とを共投与することを含む、方法。

(項目 2)

前記抗がん剤が、カボザンチニブ、クリゾチニブおよびアキシチニブから選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記グルタミナーゼ阻害剤および前記抗がん剤を共投与することが、前記グルタミナーゼ阻害剤または抗がん剤の単剤としての個々の投与と比べて、改善された効力をもたらす、項目 1 または 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記抗がん剤およびグルタミナーゼ阻害剤を共投与することが、相加効果をもたらす、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記抗がん剤およびグルタミナーゼ阻害剤を共投与することが、相乗効果をもたらす、項目 3 に記載の方法。

(項目 6)

前記抗がん剤およびグルタミナーゼ阻害剤が、同時に投与される、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7)

前記抗がん剤が、前記グルタミナーゼ阻害剤の約 5 分前から約 1 6 8 時間前の範囲内または約 5 分後から約 1 6 8 時間後の範囲内で投与される、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

前記抗がん剤がカボザンチニブである、任意の先行する項目に記載の方法。

(項目 9)

前記抗がん剤がクリゾチニブである、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

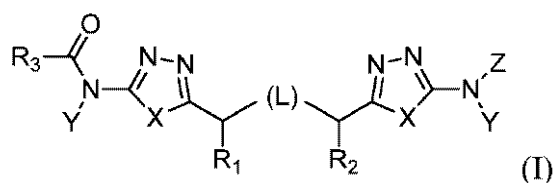
(項目 10)

前記抗がん剤がアキシチニブである、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I の化合物

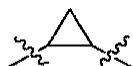
【化 15】



または薬学的に許容されるその塩であり、式中、

L は、CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>S、SCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>、CH=CH、または

## 【化 16】



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

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

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

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

$Z$ は、 $H$ または $R_3(\text{CO})$ を表し、

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

$R_3$ は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、ヘテロアリーロキシアルキルまたは $\text{C}(R_8)(R_9)(R_{10})$ 、 $\text{N}(R_4)(R_5)$ または $\text{OR}_6$ を表し、ここで、任意の遊離ヒドロキシ基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})R_7$ を形成してもよく、

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

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

$R_8$ 、 $R_9$ および $R_{10}$ は、それぞれ独立して、 $H$ または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリーロキシ、またはヘテロアリーロキシアルキルを表すか、あるいは $R_8$ および $R_9$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、ここで、任意の遊離ヒドロキシ基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})R_7$ を形成してもよく、 $R_8$ 、 $R_9$ および $R_{10}$ のうちの少なくとも2つは、 $H$ ではない、

任意の先行する項目に記載の方法。

(項目 1 2)

L が、 $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{S}$  または  $\text{SCH}_2$  を表す、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

L が  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  を表す、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 4)

Y が H を表す、項目 1 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5)

X が、存在する各々に対して独立して、S または  $\text{CH}=\text{CH}$  を表し、ここで、CH 単位  
の任意の水素原子が、アルキルで置き換えられていてもよい、項目 1 1 から 1 4 のいずれ  
か一項に記載の方法。

(項目 1 6)

Z が  $\text{R}_3(\text{CO})$  を表す、項目 1 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7)

存在する  $\text{R}_3$  の各々が同一ではない、項目 1 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8)

$\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  が、それぞれ H を表す、項目 1 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9)

$\text{R}_3$  が、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヘ  
テロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表す、項目 1 1 か  
ら 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0)

$\text{R}_3$  が、存在する各々に対して独立して、 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$  を表し、ここ  
で、 $\text{R}_8$  が、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたは  
ヘテロアルキルを表し、 $\text{R}_9$  が H を表し、 $\text{R}_{10}$  が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル  
、アルコキシまたはアルコキシアルキルを表す、項目 1 1 から 1 8 のいずれか一項に記載  
の方法。

(項目 2 1)

$\text{R}_8$  が、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールを表  
す、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

$\text{R}_{10}$  が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシを表す、項目 2 0 または  
2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

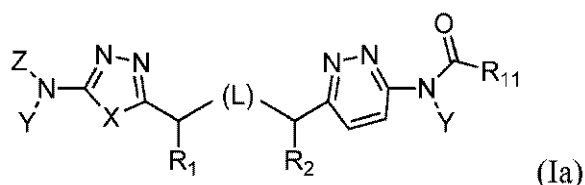
L が、 $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{S}$  または  $\text{SCH}_2$  を表し、Y が H を表し  
、X が S を表し、Z が  $\text{R}_3(\text{CO})$  を表し、 $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  が、それぞれ H を表し、 $\text{R}_3$   
が、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヘテロア  
リールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表す、項目 1 1 に記載の  
方法。

(項目 2 4)

存在する  $\text{R}_3$  の各々が同一である、項目 1 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

L が、 $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{S}$  または  $\text{SCH}_2$  を表し、Y が H を表し  
、X が S を表し、Z が  $\text{R}_3(\text{CO})$  を表し、 $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  が、それぞれ H を表し、 $\text{R}_3$   
が、存在する各々に対して独立して、 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$  を表し、ここで、 $\text{R}_8$   
が、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロ  
アルキルを表し、 $\text{R}_9$  が H を表し、 $\text{R}_{10}$  が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アル  
コキシまたはアルコキシアルキルを表す、項目 1 1 に記載の方法。

( 項目 2 6 )L が  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  を表す、項目 2 5 に記載の方法。( 項目 2 7 ) $\text{R}_8$  が、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールを表す、項目 2 5 または 2 6 に記載の方法。( 項目 2 8 ) $\text{R}_8$  が、置換もしくは非置換のアリールを表す、項目 2 5 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。( 項目 2 9 ) $\text{R}_{10}$  が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシを表す、項目 2 5 から 2 8 のいずれか一項に記載の方法。( 項目 3 0 ) $\text{R}_{10}$  がヒドロキシアルキルを表す、項目 2 5 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。( 項目 3 1 )存在する  $\text{R}_3$  の各々が同一である、項目 2 5 から 3 0 のいずれか一項に記載の方法。( 項目 3 2 )L が  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  を表し、Y が H を表し、X が、存在する各々に対して独立して、S または  $\text{CH}=\text{CH}$  を表し、Z が  $\text{R}_3$  ( $\text{CO}$ ) を表し、 $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  が、それぞれ H を表し、 $\text{R}_3$  が、存在する各々に対して独立して、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表す、項目 1 1 に記載の方法。( 項目 3 3 )存在する  $\text{R}_3$  の各々が同一である、項目 3 2 に記載の方法。( 項目 3 4 )前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I a の化合物【化 1 7】または薬学的に許容されるその塩であり、式中、L は、 $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{S}$ 、 $\text{SCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、または【化 1 8】、好ましくは  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  を表し、ここで、CH または  $\text{CH}_2$  単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、NH 単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  または  $\text{CH}_2$  の  $\text{CH}_2$  単位の任意の水素原子は、ヒドロキシで置き換えられていてもよく、X は、S、O または  $\text{CH}=\text{CH}$ 、好ましくは S または  $\text{CH}=\text{CH}$  を表し、ここで、CH 単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、Y は、存在する各々に対して独立して、H または  $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$  を表し、 $\text{R}_7$  は、存在する各々に対して独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキルもしくはヘテロシクリルアルコキシを表し、

$Z$  は、 $H$  または  $R_3 (CO)$  を表し、

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

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

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

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

$R_8$ 、 $R_9$  および  $R_{10}$  は、それぞれ独立して、 $H$  または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいは  $R_8$  および  $R_9$  は、これらが結合している炭素と一緒に、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、ここで、任意の遊離ヒドロキシ基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$  を形成してもよく、 $R_8$ 、 $R_9$  および  $R_{10}$  のうちの少なくとも2つは、 $H$  ではなく、

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

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

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

項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 35)

$R_{11}$  が、置換もしくは非置換のアリールアルキルを表す、項目 34 に記載の方法。

(項目 36)

$R_{11}$  が、置換もしくは非置換のベンジルを表す、項目 34 または 35 に記載の方法。

(項目 37)

$L$  が、 $CH_2SCH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CH_2S$  または  $SCH_2$  を表す、項目 34 から 36 のいずれかに記載の方法。

(項目 38)

$L$  が  $CH_2CH_2$  を表す、項目 34 から 37 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 39)

各  $Y$  が  $H$  を表す、項目 34 から 38 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 40)

$X$  が、 $S$  または  $CH=CH$  を表す、項目 34 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 41)

$X$  が  $S$  を表す、項目 34 から 40 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 42)

$Z$  が  $R_3(CO)$  を表す、項目 34 から 41 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 43)

$R_3$  および  $R_{11}$  が同一ではない、項目 34 から 42 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 44)

$R_1$  および  $R_2$  が、それぞれ  $H$  を表す、項目 34 から 43 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 45)

$R_3$  が、置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表す、項目 34 から 44 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 46)

$R_3$  が、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルを表す、項目 34 から 45 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 47)

$R_3$  が  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$  を表し、ここで、 $R_8$  が、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルを表し、 $R_9$  が  $H$  を表し、 $R_{10}$  が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシまたはアルコキシアルキルを表す、項目 34 から 44 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 48)

$R_8$  が、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールを表す、項目 47 に記載の方法。

(項目 49)

$R_{10}$  が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシを表す、項目 47 または 48 に記載の方法。

(項目 50)

$L$  が、 $CH_2SCH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CH_2S$  または  $SCH_2$  を表し、 $Y$  が  $H$  を表し、 $X$  が  $S$  を表し、 $Z$  が  $R_3(CO)$  を表し、 $R_1$  および  $R_2$  が、それぞれ  $H$  を表し、 $R_3$  が、置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表し、 $R_{11}$  が、置換もしくは非置換のアリールアルキルを表す、項目 34 に記載の方法。

(項目 51)

$R_3$  が、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルを表す、項目 50 に記載の方法。

。

## (項目 5 2)

L が、 $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{S}$  または  $\text{SCH}_2$  を表し、Y が H を表し、X が S を表し、Z が  $\text{R}_3(\text{CO})$  を表し、 $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  が、それぞれ H を表し、 $\text{R}_3$  が  $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$  を表し、ここで、 $\text{R}_8$  が、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラールキルを表し、 $\text{R}_9$  が H を表し、 $\text{R}_{10}$  が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシまたはアルコキシアルキルを表し、 $\text{R}_{11}$  が、置換もしくは非置換のアリールアルキルを表す、項目 3 4 に記載の方法

°

## (項目 5 3)

$\text{R}_8$  が、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールを表す、項目 5 2 に記載の方法。

## (項目 5 4)

$\text{R}_8$  がヘテロアリールを表す、項目 5 2 または 5 3 に記載の方法。

## (項目 5 5)

$\text{R}_{10}$  が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシを表す、項目 5 2 から 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 5 6)

L が  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  を表し、Y が H を表し、X が S または  $\text{CH}=\text{CH}$  を表し、Z が  $\text{R}_3(\text{CO})$  を表し、 $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  が、それぞれ H を表し、 $\text{R}_3$  が、置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表し、 $\text{R}_{11}$  が、置換もしくは非置換のアリールアルキルを表す、項目 3 4 に記載の方法。

## (項目 5 7)

$\text{R}_3$  が、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルを表す、項目 5 6 に記載の方法

°

## (項目 5 8)

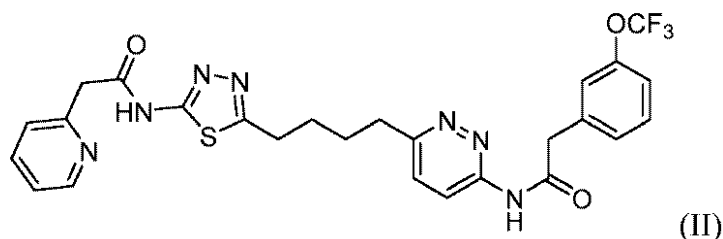
L が  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  を表し、Y が H を表し、X が S を表し、Z が  $\text{R}_3(\text{CO})$  を表し、 $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  が、それぞれ H を表し、 $\text{R}_3$  が  $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$  を表し、ここで、 $\text{R}_8$  が、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールを表し、 $\text{R}_9$  が H を表し、 $\text{R}_{10}$  が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシを表し、 $\text{R}_{11}$  が、置換もしくは非置換のアリールアルキルを表す、項目 3 4 に記載の方法

°

## (項目 5 9)

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 (II) の構造を有する化合物

## 【化 1 9】



(II)

または薬学的に許容されるその塩である、項目 3 4 から 4 6、5 0、5 1、5 6 および 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 6 0)

前記がんが、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、胆道がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹グリア細胞腫、中枢神経系非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、中枢神経系胚芽腫、乳がん、気管支

腫瘍、パーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、子宮頸がん、小児期がん、脊索腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌（DCIS）、胚芽腫、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣細胞腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃のがん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、グリア細胞腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝細胞がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、島細胞腫瘍、カボジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、肝がん、上皮内小葉癌（LCIS）、肺がん、リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、男性乳がん、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、NUT遺伝子を含む正中管癌、口のがん（Mouth Cancer）、多発性内分泌腺新生物症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物、多発性骨髄腫、鼻腔がん、副鼻腔がん、鼻咽頭がん、ニューロblastoma、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔のがん（Oral Cancer）、口腔がん（Oral Cavity Cancer）、口唇がん、中咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膵がん、乳頭腫症、傍神経節腫、上皮小体がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、中間型松果体実質腫瘍、松果体芽腫、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、胸膜肺芽腫、乳がん、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、腎盂がん、尿管がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、腎尿管の移行性細胞がん、妊娠性絨毛腫瘍、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症またはウィルムス腫瘍である、がんを処置または予防するための、任意の先行する項目に記載の方法。

（項目61）

前記がんが、脳腫瘍、乳がん、肝細胞がん、非小細胞肺がんおよび小細胞肺がんを含めた肺がん、黒色腫、卵巣がん、前立腺がん、ならびに腎細胞がんから選択される、がんを処置または予防するための、任意の先行する項目に記載の方法。

（項目62）

前記がんが非小細胞肺がんである、項目61に記載の方法。

（項目63）

前記がんが腎細胞がんである、項目61に記載の方法。

（項目64）

前記がんが、カボザンチニブ、クリゾチニブおよびアキシチニブから選択される抗がん剤に耐性がある、項目60から63のいずれか一項に記載の方法。

（項目65）

前記骨髄増殖性疾患が、慢性好酸球性白血病、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好中球性白血病、本態性血小板血症、真性赤血球増加症および骨髄線維症から選択される、骨髄増殖性疾患を処置または予防するための、項目1から59のいずれか一項に記載の方法。

（項目66）

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

（項目67）

前記1種または複数種の追加の化学療法剤が、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、カルメット-ゲラン桿菌ワクチン（bcg）、ピカルタミド、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリピン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスフ



アミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エビルビシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、ロニダミン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトホルミン、メトトレキセート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペントスタチン、ペリホシン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、二塩化チタノセン、トボテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、またはビノレルビンを含む、項目 6 6 に記載の方法。

( 項目 6 8 )

前記方法が、1 種または複数種の、がんの処置の非化学的方法を施すことをさらに含む、先行する項目のいずれかに記載の方法。

( 項目 6 9 )

前記 1 種または複数種の非化学的方法が放射線治療を含む、項目 6 8 に記載の方法。

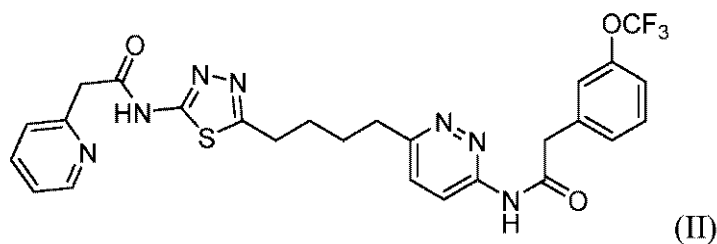
( 項目 7 0 )

前記 1 種または複数種の非化学的方法が、手術、温熱切除、集中的な超音波治療、凍結治療または前述のものの任意の組合せを含む、項目 6 8 に記載の方法。

( 項目 7 1 )

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I I の化合物

【化 2 0】



または薬学的に許容されるその塩である、項目 8 に記載の方法。

( 項目 7 2 )

前記がんが、腎細胞癌、乳がん、脳腫瘍、肝細胞がん、非小細胞肺癌、黒色腫、卵巣がんまたは前立腺がんである、項目 7 1 に記載の方法。

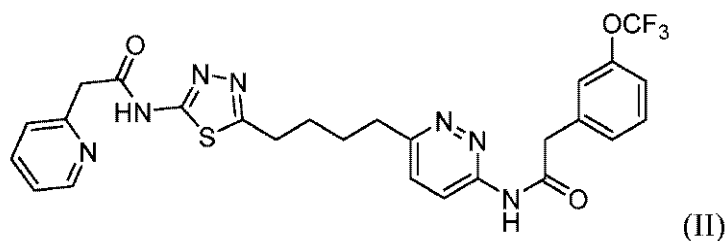
( 項目 7 3 )

前記がんが腎細胞癌である、項目 7 2 に記載の方法。

( 項目 7 4 )

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I I の化合物

## 【化 2 1】



または薬学的に許容されるその塩である、項目 9 に記載の方法。

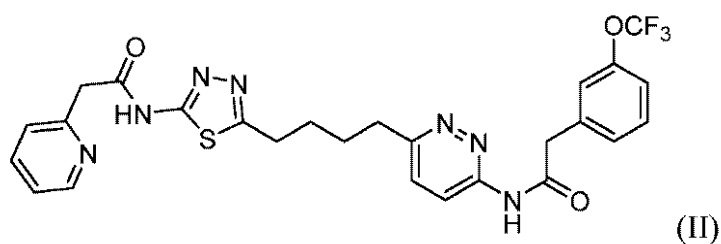
(項目 7 5)

前記がんが非小細胞肺癌である、項目 7 4 に記載の方法。

(項目 7 6)

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I I の化合物

## 【化 2 2】



または薬学的に許容されるその塩である、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 7 7)

前記がんが腎細胞癌である、項目 7 6 に記載の方法。

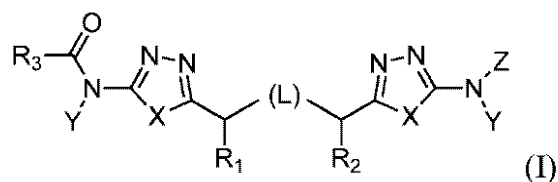
(項目 7 8)

グルタミナーゼ阻害剤と、カボザンチニブ、クリゾチニブおよびアキシチニブから選択される抗がん剤とを含む、薬学的組成物。

(項目 7 9)

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I の化合物

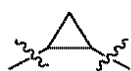
## 【化 2 3】



または薬学的に許容されるその塩であり、式中、

L は、 $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{S}$ 、 $\text{SCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、または

## 【化 2 4】



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

は、ヒドロキシで置き換えられていてもよく、

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

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

$\text{R}_7$ は、存在する各々に対して独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキルもしくはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Zは、Hまたは $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

$\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、

$\text{R}_3$ は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルまたは $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ または $\text{OR}_6$ を表し、ここで、任意の遊離ヒドロキシ基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

$\text{R}_4$ および $\text{R}_5$ は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、ここで、任意の遊離ヒドロキシ基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

$\text{R}_6$ は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表し、ここで、任意の遊離ヒドロキシ基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

$\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ および $\text{R}_{10}$ は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいは $\text{R}_8$ および $\text{R}_9$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、ここで、任意の遊離ヒドロキシ基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、 $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ および $\text{R}_{10}$ のうちの少なくとも2つは、Hではない、

項目78に記載の薬学的組成物。

(項目80)

前記化合物が、項目11から59のいずれか一項において定義されたとおりの化合物である、項目79に記載の薬学的組成物。

(項目81)

カボザンチニブ、クリゾチニブおよびアキシチニブから選択される抗がん剤と、  
グルタミナーゼ阻害剤と、

任意選択で、前記抗がん剤およびグルタミナーゼ阻害剤をどのように投与するかについ

ての指図書と  
を含む、薬学的キット。  
図面の詳細な説明