

【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3年4月15日(2021.4.15)

【公表番号】特表2020-510032(P2020-510032A)

【公表日】令和2年4月2日(2020.4.2)

【年通号数】公開・登録公報2020-013

【出願番号】特願2019-548731(P2019-548731)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 7/00 (2006.01)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)
A 6 1 P 35/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 K 31/63 (2006.01)
A 6 1 K 31/404 (2006.01)
A 6 1 K 31/502 (2006.01)
A 6 1 K 31/454 (2006.01)
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)
A 6 1 K 31/517 (2006.01)
A 6 1 K 31/501 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 7/00
A 6 1 K 45/06
A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 35/04
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/63
A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/502
A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/5025
A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/5377

【手続補正書】

【提出日】令和3年3月8日(2021.3.8)

【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を処置または予防するのに使用するための、グルタミナーゼ阻害剤を含む組成物であって、抗がん剤との共同投与のための組成物であり、前記抗がん剤がオシメルチニブまたはBc1-2阻害剤である、組成物。

【請求項2】

脳腫瘍(例えば、神経膠芽細胞腫)、乳がん、肝細胞がん、肺がん(例えば、非小細胞肺がんまたは小細胞肺がん)、黒色腫、卵巣がん、前立腺がん、および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、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記がんが非小細胞肺がんである、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

前記抗がん剤がオシメルチニブである、請求項1から3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

急性骨髄性白血病(AML)、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、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

前記急性骨髄性白血病が再発または難治性急性骨髄性白血病である、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

前記抗がん剤がBc1-2阻害剤である、請求項1から3、5および6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項8】

前記Bc1-2阻害剤が、ナビトクラックス、オバトクラックス、またはベネットクラックスである、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

卵巣がんまたは腎細胞がんを処置するのに使用するための、グルタミナーゼ阻害剤を含む組成物であって、抗がん剤との共同投与のための組成物であり、前記抗がん剤がPARP阻害剤である、組成物。

【請求項10】

BRCAX突然変異卵巣がんである卵巣がんを処置するための、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

VHL欠乏性腎細胞がんである腎細胞がんを処置するための、請求項9に記載の組成物。

【請求項12】

前記PARP阻害剤が、オラパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ、およびベリパリブから選択される、請求項9から11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項13】

乳がん、肺がん(例えば、非小細胞肺がんまたは小細胞肺がん)、直腸結腸がん、または膵がんを処置するのに使用するための、グルタミナーゼ阻害剤を含む組成物であって、抗がん剤との共同投与のための組成物であり、前記抗がん剤がCDK4/6阻害剤である

、組成物。

【請求項 14】

前記がんが乳がんであり、前記乳がんがエストロゲン受容体陽性（ER+）乳がんである、請求項13に記載の組成物。

【請求項 15】

前記がんが乳がんであり、前記乳がんがヒト上皮細胞成長因子受容体2（HER2）陰性である、請求項14に記載の組成物。

【請求項 16】

前記CDK4/6阻害剤が、6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-（5-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリド[2,3-d]ピリミジン-7（8H）-オン（パルボシクリブ）、7-シクロペンチル-N,N-ジメチル-2-（（5-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル）アミノ）-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、N,1,4,4-テトラメチル-8-（（4-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル）アミノ）-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド、N-（5-（（4-エチルピペラジン-1-イル）メチル）ピリジン-2-イル）-5-フルオロ-4-（4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル）ピリミジン-2-アミン、カブリジン、FLX925、GIT28、GIT30、GIT38、MMD37K、P276、およびディナシクリブから選択される、請求項13から15のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記CDK4/6阻害剤がパルボシクリブである、請求項13から16のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記グルタミナーゼ阻害剤と前記抗がん剤との共同投与が、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、改善された効力を提供する、請求項1から17のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 19】

前記抗がん剤とグルタミナーゼ阻害剤との共同投与が、相加効果を提供する、請求項18に記載の組成物。

【請求項 20】

前記抗がん剤とグルタミナーゼ阻害剤との共同投与が、相乗効果を提供する、請求項18に記載の組成物。

【請求項 21】

ヒト患者を処置するための、請求項1から20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

1種または複数種の追加の化学療法剤との共同投与のための、請求項1から21のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

前記1種または複数種の追加の化学療法剤が、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（b c g）、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチニン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、クロラムブシリ、クロロキン、シスプラチニン、クラドリビン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、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、メルカブトプリン、メスナ、メトホルミン、メトレキセート、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、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、二塩化チタノセン、トボテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、またはビノレルビンを含む、請求項22に記載の組成物。

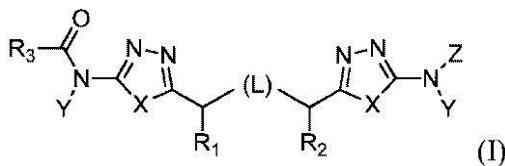
【請求項24】

がん処置の1種または複数種の非化学的方法との共同投与のための、請求項1から23のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項25】

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式Iの化合物、

【化13】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Lは、CH₂SC₂H₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、CH₂、CH₂S、SCH₂、CH₂NHCH₂、CH=CH、または

【化14】



を表し、CHまたはCH₂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、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂またはCH₂のCH₂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CH=CHを表し、CH単位の任意の水素原子は、アルキルで置き換えられていてもよく、

Yは、存在する各々に対して独立して、HまたはCH₂O(CO)R₇を表し、

R₇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R₃(CO)を表し、

R₁およびR₂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、

R₃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C(R₈)(R₉)(R₁₀)、N(R₄)(R₅)もしくはOR₆を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇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、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

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

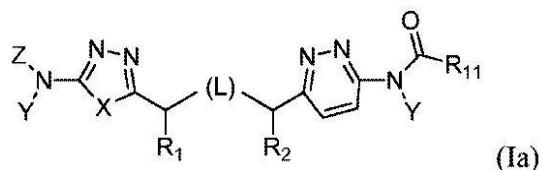
R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒にになって、炭素環式またはヘテロ環式環系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

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 Ia の化合物、

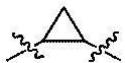
【化 15】



またはその薬学的に許容される塩であって、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 16】



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

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

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

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

コキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、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R₃(CO)を表し、

R₁およびR₂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、好みしくはHを表し、

R₃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(R₈)(R₉)(R₁₀)、N(R₄)(R₅)もしくはOR₆を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、

R₄およびR₅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、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、

R₆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、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、

R₈、R₉およびR₁₀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、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいはR₈およびR₉は、これらが結合している炭素と一緒にになって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、R₈、R₉およびR₁₀のうちの少なくとも2つは、Hではなく、

R₁₁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、もしくはヘテロアリールオキシアルキル、またはC(R₁₂)(R₁₃)(R₁₄)、N(R₄)(R₁₄)もしくはOR₁₄を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、

R₁₂およびR₁₃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、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、R₁₂とR₁₃の両方ともがHではなく、

R₁₄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、

式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

R₁₁ が置換または非置換のアリールアルキルを表す、請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 28】

R₁₁ が置換または非置換のベンジルを表す、請求項 2 6 または 2 7 に記載の組成物。

【請求項 29】

(a) から (g) の 1 つまたは複数が適用される、

(a) L が、CH₂SC₂H₂、CH₂CH₂、CH₂S または S₂CH₂、好ましくはCH₂CH₂ を表す、

(b) 各 Y が H を表す、

(c) X が、S または CH = CH、好ましくはS を表す、

(d) Z が R₃ (CO) を表す、

(e) R₃ および R₁₁ が同一ではない、

(f) R₁ および R₂ がそれぞれ H を表す、または

(g) R₃ が、置換また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、好ましくはヘテロアリールアルキルを表す、

請求項 2 6 から 2 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 30】

L が、CH₂SC₂H₂、CH₂CH₂、CH₂S、または S₂CH₂ を表し、Y が H を表し、X が S を表し、Z が R₃ (CO) を表し、R₁ および R₂ がそれぞれ H を表し、R₃ が、置換また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、R₁₁ が置換または非置換のアリールアルキルを表し、好ましくはR₃ が置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、請求項 2 6 に記載の組成物。

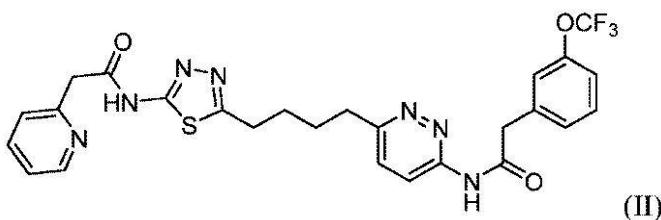
【請求項 31】

L が CH₂CH₂ を表し、Y が H を表し、X が、S または CH = CH を表し、Z が R₃ (CO) を表し、R₁ および R₂ がそれぞれ H を表し、R₃ が、置換また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、R₁₁ が置換または非置換のアリールアルキルを表し、好ましくはR₃ が置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 32】

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 17】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 から 2 4 および 2 6 および 3 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

特定の実施形態では、骨髓増殖性疾患は、急性骨髓性白血病（AML）、慢性好酸球性白血病、慢性骨髓性白血病（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、および骨髓線維症から選択される。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

がんまたは骨髓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抗がん剤とを患者に共同して投与することを含み、前記抗がん剤がオシメルチニブまたはBc1-2阻害剤である、方法。

（項目2）

急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（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（例えば、神経膠芽細胞腫）、星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、中枢神経系胎児性腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、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）、慢性骨髓性白血病（CML）、慢性骨髓増殖性障害、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）、胎児性腫瘍、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、ユーリング肉腫、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、神経膠腫、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、カポジ肉腫、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（L CIS）、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、多発性内分泌腺腫症候群、多発性骨髓腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髓異形成症候群、骨髓異形成／骨髓増殖性新生物、多発性骨髓腫、鼻腔がん、副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、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、副甲状腺がん、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、腎孟および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、ワルデンシュトロ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、項目1に記載の方法。

（項目3）

脳腫瘍（例えば、神経膠芽細胞腫）、乳がん、肝細胞がん、肺がん（例えば、非小細胞肺がんまたは小細胞肺がん）、黒色腫、卵巣がん、前立腺がん、および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、項目1に記載の方法。

（項目4）

前記がんが非小細胞肺がんである、項目3に記載の方法。

（項目5）

前記抗がん剤がオシメルチニブである、項目1から4のいずれか一項に記載の方法。

（項目6）

急性骨髓性白血病（AML）、慢性好酸球性白血病、慢性骨髓性白血病（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、および骨髓線維症から選択される骨髓増殖性疾患を処置または予防するための、項目1に記載の方法。

（項目7）

前記急性骨髓性白血病が再発または難治性急性骨髓性白血病である、項目6に記載の方法。

（項目8）

前記抗がん剤がBc1-2阻害剤である、項目1から4、6および7のいずれか一項に記載の方法。

（項目9）

前記Bc1-2阻害剤が、ナビトクラックス、オバトクラックス、またはベネトクラックスである、項目8に記載の方法。

（項目10）

前記Bc1-2阻害剤がナビトクラックスである、項目9に記載の方法。

（項目11）

肉腫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抗がん剤とを患者に共同して投与することを含み、前記抗がん剤がパゾパニブである、方法。

（項目12）

前記肉腫が、転移性肉腫、例えば、持続性転移性肉腫または再発性転移性肉腫などである、項目11に記載の方法。

（項目13）

前記肉腫が、血管肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、線維肉腫、消化管間質腫瘍、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、骨肉腫、多形肉腫、横紋筋肉腫、または滑液肉腫である、項目11または12に記載の方法。

（項目14）

卵巣がんまたは腎細胞がんを処置する方法であって、グルタミナーゼ阻害剤と抗がん剤とを患者に共同して投与することを含み、前記抗がん剤がPARP阻害剤である、方法。

（項目15）

BRCAX突然変異卵巣がんである卵巣がんを処置するための、項目14に記載の方法。

（項目16）

VHL欠乏性腎細胞がんである腎細胞がんを処置するための、項目14に記載の方法。

（項目17）

前記PARP阻害剤が、オラパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ、およびベリパリブから選択される、項目14から16のいずれか一項に記載の方法。

（項目18）

前記PARP阻害剤がオラパリブである、項目17に記載の方法。

（項目19）

乳がんを処置する方法であって、グルタミナーゼ阻害剤と抗がん剤とを患者に共同して投与することを含み、前記抗がん剤がCDK4/6阻害剤である、方法。

（項目20）

前記乳がんがエストロゲン受容体陽性（ER+）乳がんである、項目19に記載の方法。

。

（項目21）

前記乳がんがヒト上皮細胞成長因子受容体2（HER2）陰性である、項目20に記載の方法。

（項目22）

前記CDK4/6阻害剤が、6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-（5-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリド[2,3-d]ピリミジン-7（8H）-オン（パルボシクリブ）、7-シクロペンチル-N,N-ジメチル-2-（（5-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル）アミノ）-7H-ピロ

口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキサミド、N , 1 , 4 , 4 - テトラメチル - 8 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - h] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、N - (5 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、カプリジン 、 F L X 9 2 5 、 G I T 2 8 、 G I T 3 0 、 G I T 3 8 、 M M D 3 7 K 、 P 2 7 6 、 およびディナシクリブから選択される、項目 1 9 から 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 23)

前記 C D K 4 / 6 阻害剤がパルボシクリブである、項目 1 9 から 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 24)

E G F R 突然変異を特徴とする肺がんを処置するための方法であって、グルタミナーゼ阻害剤と抗がん剤とを患者に共同して投与することを含み、前記抗がん剤が R T K 阻害剤であり、前記 E G F R 突然変異が T 7 9 0 M 突然変異である、方法。

(項目 25)

前記 R T K 阻害剤が、オシメルチニブまたはエルロチニブである、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 26)

前記 R T K 阻害剤がオシメルチニブである、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 27)

前記 R T K 阻害剤がエルロチニブである、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 28)

E G F R 突然変異を特徴とする前記肺がんが非小細胞肺がんである、項目 2 4 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 29)

前記グルタミナーゼ阻害剤と前記抗がん剤とを共同して投与することが、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、改善された効力を提供する、任意の先行する項目に記載の方法。

(項目 30)

前記抗がん剤とグルタミナーゼ阻害剤とを共同して投与することが、相加効果を提供する、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 31)

前記抗がん剤とグルタミナーゼ阻害剤とを共同して投与することが、相乗効果を提供する、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 32)

前記抗がん剤とグルタミナーゼ阻害剤とが同時に投与される、項目 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 33)

前記抗がん剤が、前記グルタミナーゼ阻害剤の前または後の約 5 分間以内～約 1 6 8 時間以内に投与される、項目 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 34)

ヒト患者を処置するための、任意の先行する項目に記載の方法。

(項目 35)

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

(項目 36)

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、アスピラギナーゼ、カルメット - ゲラン桿菌ワクチン (b c g) 、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カンプトテシン

、カベシタピン、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、クラドリビン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタピン、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、メルカブトプリン、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、ブリカマイシン、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、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、二塩化チタノセン、トポテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、またはビノレルビンを含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

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

(項目 3 8)

前記 1 種または複数種の非化学的方法が放射線療法を含む、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記 1 種または複数種の非化学的方法が、手術、温熱切除、焦点式超音波療法、凍結療法、または前述の任意の組合せを含む、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記 1 種または複数種の非化学的方法が、従来の放射線療法または体幹部定位放射線治療を含む、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 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従来の放射線療法または体幹部定位放射線治療とを共同して投与することを含む、方法。

。

(項目 4 2)

急性リンパ球性白血病(A L L)、急性骨髄性白血病(A M L)、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫様 / ラブドトイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、胆道がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍(例えば、神経膠芽細胞腫)、星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様 / ラブドトイド腫瘍、中枢神経系胎児性腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、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(C L L)、慢性骨髄性白血病(C M L)、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(D C I S)、胎児性腫瘍、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(G I S T)、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、神経膠腫、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、カポジ肉腫、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(L C I S)、肺がん、リンパ腫、A I D S 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、多発性内分泌腺腫症候群、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、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔のがん、口腔がん、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、副甲状腺がん、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、腎孟がん、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、腎孟および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、項目41に記載の方法。

(項目43)

脳腫瘍(例えば、神経膠芽細胞腫)、乳がん、肝細胞がん、肺がん(例えば、非小細胞肺がんまたは小細胞肺がん)、黒色腫、卵巣がん、前立腺がん、および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、項目42に記載の方法。

(項目44)

前記がんが非小細胞肺がんである、項目43に記載の方法。

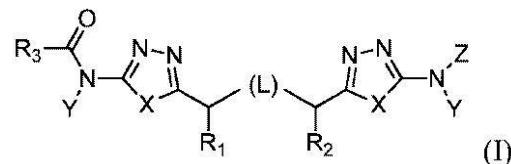
(項目45)

前記がんが脳腫瘍(例えば、神経膠芽細胞腫、例えば、IDHmt神経膠芽細胞腫など)である、項目23に記載の方法。

(項目46)

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式Iの化合物、

【化13】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Lは、CH₂SC₂H₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂CH₂、CH₂、CH₂S、SCH₂、CH₂NHCH₂、CH=CH、または

【化14】



を表し、CHまたはCH₂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もよく、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂またはCH₂のCH₂単位の任意の水素原子は、ヒドロキシで置き換えられてもよく、

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

Yは、存在する各々に対して独立して、HまたはCH₂O(CO)R₇を表し、

R₇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R₃(CO)を表し、

R₁およびR₂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、

R₃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、ヘテロアリールオキシアルキルまたはC(R₈)(R₉)(R₁₀)、N(R₄)(R₅)もしくはOR₆を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、R₄およびR₅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、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、

R₆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、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、

R₈、R₉およびR₁₀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、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいはR₈およびR₉は、これらが結合している炭素と一緒にになって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、R₈、R₉、およびR₁₀のうちの少なくとも2つは、Hではない、

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩である、任意の先行する項目に記載の方法

。

(項目47)

Lが、CH₂SC₂H₂、CH₂CH₂、CH₂SまたはSC₂H₂を表す、項目46に記載の方法。

(項目48)

LがCH₂CH₂を表す、項目46に記載の方法。

(項目49)

YがHを表す、項目46から48のいずれか一項に記載の方法。

(項目50)

Xが、存在する各々に対して独立して、SまたはCH=CHを表し、CH単位の任意の水素原子が、アルキルで置き換えられてもよい、項目26から29のいずれか一項に記載の方法。

(項目51)

ZがR₃(CO)を表す、項目46から50のいずれか一項に記載の方法。

(項目52)

存在するR₃の各々が同一ではない、項目46から51のいずれか一項に記載の方法。

(項目53)

R₁ および R₂ がそれぞれ H を表す、項目 4 6 から 5 2 のいずれか一項に記載の方法。
 (項目 5 4)

R₃ が、存在する各々に対して独立して、置換また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 4 6 から 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 5)

R₃ が、存在する各々に対して独立して、C(R₈)(R₉)(R₁₀)を表し、R₈ は、置換また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、R₉ は H を表し、R₁₀ は、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 4 6 から 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 6)

R₈ が、置換また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 5 に記載の方法。

(項目 5 7)

R₁₀ が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシを表す、項目 5 5 または 5 6 に記載の方法。

(項目 5 8)

L が、CH₂SC₂、CH₂CH₂、CH₂S または S₂CH₂ を表し、Y が H を表し、X が S を表し、Z が R₃(CO) を表し、R₁ および R₂ がそれぞれ H を表し、R₃ が、存在する各々に対して独立して、置換また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 4 6 に記載の方法。

(項目 5 9)

存在する R₃ の各々が同一である、項目 5 8 に記載の方法。

(項目 6 0)

L が、CH₂SC₂、CH₂CH₂、CH₂S または S₂CH₂ を表し、Y が H を表し、X が S を表し、Z が R₃(CO) を表し、R₁ および R₂ がそれぞれ H を表し、R₃ が、存在する各々に対して独立して、C(R₈)(R₉)(R₁₀)を表し、R₈ が、置換また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、R₉ が H を表し、R₁₀ が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルキルを表す、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 6 1)

L が CH₂CH₂ を表す、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 2)

R₈ が、置換また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 6 0 または 6 1 に記載の方法。

(項目 6 3)

R₈ が置換または非置換のアリールを表す、項目 6 0 から 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 4)

R₁₀ が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシを表す、項目 6 0 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 5)

R₁₀ がヒドロキシアルキルを表す、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

存在する R₃ の各々が同一である、項目 6 0 から 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 7)

L が CH₂CH₂ を表し、Y が H を表し、X が、存在する各々に対して独立して、S または CH=CH を表し、Z が R₃(CO) を表し、R₁ および R₂ がそれぞれ H を表し、

R₃ が、存在する各々に対して独立して、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 4 6 に記載の方法。

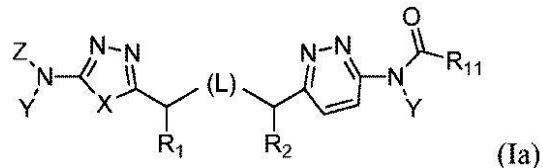
(項目 6 8)

存在する R₃ の各々が同一である、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I a の化合物、

【化 1 5】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

L は、CH₂SC₂H₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、CH₂、CH₂S、SCH₂、CH₂NHCH₂、CH=CH、または

【化 1 6】



、好ましくはCH₂CH₂を表し、CHまたはCH₂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、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂またはCH₂のCH₂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、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CH₂O(CO)R₇を表し、

R₇ 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R₃(CO)を表し、

R₁ および R₂ 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、

R₃ 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(R₈)(R₉)(R₁₀)、N(R₄)(R₅)もしくはOR₆を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、

R₄ および R₅ 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、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、

R₆ 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、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、もしく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になって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、 R_8 、 R_9 および R_{10} のうちの少なくとも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、もしくはヘテロアリールオキシアルキル、または $C(R_{12})(R_{13})(R_{14})$ 、 $N(R_4)(R_{14})$ もしくは OR_{14} を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $C(O)R_7$ を形成してもよく、

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

式Iaの化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目1から45のいずれか一項に記載の方法。

(項目70)

R_{11} が置換または非置換のアリールアルキルを表す、項目69に記載の方法。

(項目71)

R_{11} が置換または非置換のベンジルを表す、項目69または70に記載の方法。

(項目72)

Lが、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2S または SCH_2 を表す、項目69から71のいずれかに記載の方法。

(項目73)

Lが CH_2CH_2 を表す、項目69から72のいずれか一項に記載の方法。

(項目74)

各YがHを表す、項目69から73のいずれか一項に記載の方法。

(項目75)

Xが、Sまたは $CH=CH$ を表す、項目69から74のいずれか一項に記載の方法。

(項目76)

XがSを表す、項目69から75のいずれか一項に記載の方法。

(項目77)

Zが $R_3(CO)$ を表す、項目69から76のいずれか一項に記載の方法。

(項目78)

R₃ および R₁₁ が同一ではない、項目 69 から 77 のいずれか一項に記載の方法。
(項目 79)

R₁ および R₂ がそれぞれ H を表す、項目 69 から 78 のいずれか一項に記載の方法。
(項目 80)

R₃ が、置換また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 69 から 79 のいずれか一項に記載の方法
。

(項目 81)

R₃ が置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、項目 69 から 80 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 82)

R₃ が C (R₈) (R₉) (R₁₀) を表し、R₈ が、置換また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、R₉ が H を表し、R₁₀ が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシまたはアルコキシアルキルを表す、項目 69 から 79 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 83)

R₈ が、置換また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 82 に記載の方法。

(項目 84)

R₁₀ が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシを表す、項目 82 または 83 に記載の方法。

(項目 85)

L が、CH₂ SCH₂、CH₂ CH₂、CH₂ S、または SCH₂ を表し、Y が H を表し、X が S を表し、Z が R₃ (CO) を表し、R₁ および R₂ がそれぞれ H を表し、R₃ が、置換また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、R₁₁ が置換または非置換のアリールアルキルを表す、項目 69 に記載の方法。

(項目 86)

R₃ が置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、項目 85 に記載の方法。

(項目 87)

L が、CH₂ SCH₂、CH₂ CH₂、CH₂ S、または SCH₂ を表し、Y が H を表し、X が S を表し、Z が R₃ (CO) を表し、R₁ および R₂ がそれぞれ H を表し、R₃ が C (R₈) (R₉) (R₁₀) を表し、R₈ が、置換また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、R₉ が H を表し、R₁₀ が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルキルを表し、R₁₁ が置換または非置換のアリールアルキルを表す、項目 69 に記載の方法。

(項目 88)

R₈ が、置換また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 87 に記載の方法。

(項目 89)

R₈ がヘテロアリールを表す、項目 87 または 88 に記載の方法。

(項目 90)

R₁₀ が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシを表す、項目 87 から 89 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 91)

L が CH₂ CH₂ を表し、Y が H を表し、X が、S または CH = CH を表し、Z が R₃ (CO) を表し、R₁ および R₂ がそれぞれ H を表し、R₃ が、置換また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、R₁₁ が置換または非置換のアリールアルキルを表す、項目 69 に記載の方法。

(項目 92)

R₃ が置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、項目 9 1 に記載の方法。

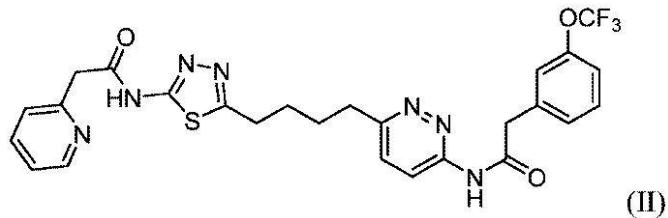
(項目 9 3)

L が C H₂ C H₂ を表し、Y が H を表し、X が S を表し、Z が R₃ (C O) を表し、R₁ および R₂ がそれぞれ H を表し、R₃ が C (R₈) (R₉) (R₁₀) を表し、R₈ が置換また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、R₉ が H を表し、R₁₀ が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシを表し、R₁ が置換または非置換のアリールアルキルを表す、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 9 4)

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 7】



またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 から 4 5、6 9 から 8 1、8 5 および 8 6、ならびに 9 1 および 9 2 のいずれか一項に記載の方法。