



(10) 授权公告号 CN 111225903 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 16

(21) 申请号 201880067288.0

(22) 申请日 2018.10.18

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111225903 A

(43) 申请公布日 2020.06.02

(30) 优先权数据
62/573,906 2017.10.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.04.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/056567 2018.10.18

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/079632 EN 2019.04.25

(73) 专利权人 德州大学系统董事会
地址 美国德克萨斯州

(72) 发明人 T·赫弗南 J·科瓦奇
N·斯彭斯 C·A·里斯托

(74) 专利代理机构 北京市路盛律师事务所
11326

专利代理师 冯云 常利强

(51) Int.Cl.
C07D 247/00 (2006.01)
C07D 419/00 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 107074805 A, 2017.08.18
US 2016058759 A1, 2016.03.03
WO 2016004418 A1, 2016.01.07
Ching-Yih Lin et al..Deficiency in asparagine synthetase expression in rectal cancers receiving concurrent chemoradiotherapy: negative prognostic impact and therapeutic relevance.《Tumor Biol.》.2014,摘要.

审查员 李清芳

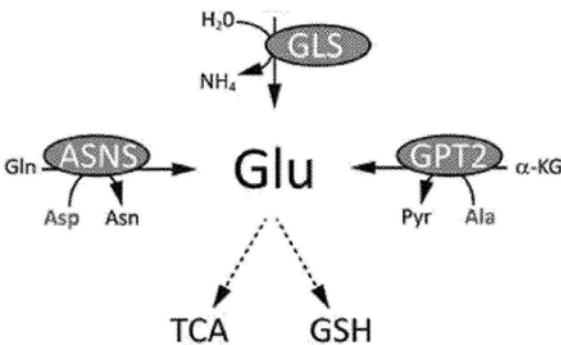
权利要求书3页 说明书88页 附图26页

(54) 发明名称

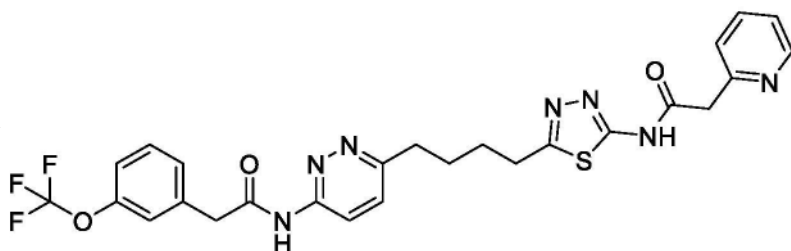
谷氨酰胺酶抑制剂疗法

(57) 摘要

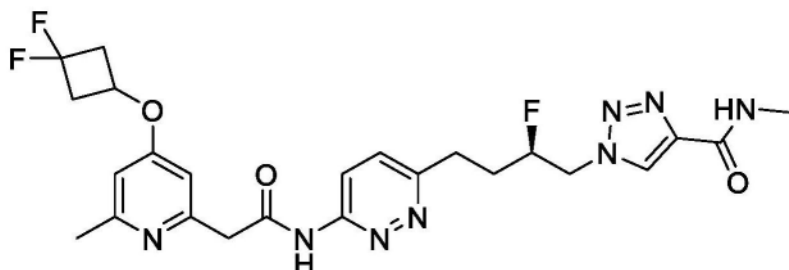
本文披露了治疗受试者的肿瘤或癌症的方法,所述受试者的肿瘤或癌细胞表达低水平的天冬酰胺合成酶(ASNS);以及可用于这种治疗中的化合物和组合物。本文还披露了评估是否向患有肿瘤或癌症的受试者施用抑制谷胱甘肽产生的化合物或谷氨酰胺酶抑制剂的方法。



1. 选自



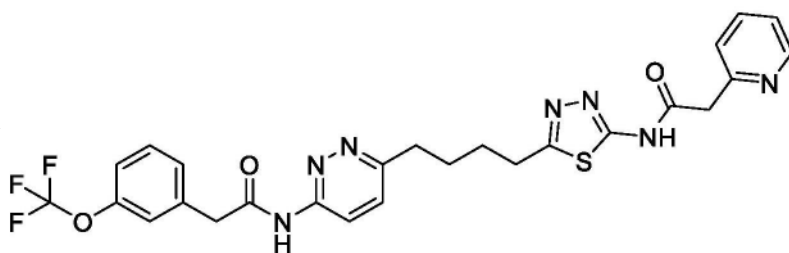
和



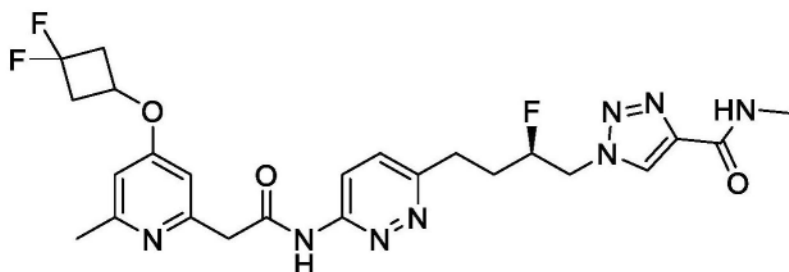
或它们的盐的谷胱甘肽降低剂

在制备治疗受试者的高分级浆液性卵巢癌的药物中的用途,所述受试者的高分级浆液性卵巢癌细胞表达低水平的天冬酰胺合成酶,通过免疫组织化学染色的组织病理学分数以小于或等于100所定义,所述用途包括向所述受试者施用谷胱甘肽降低剂。

2. 选自



和



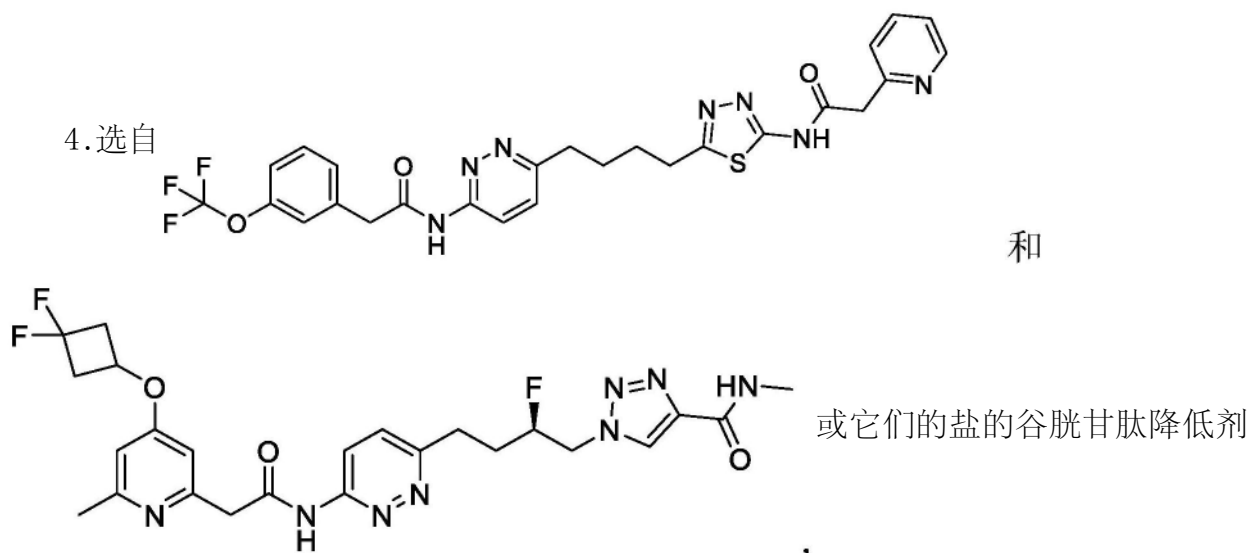
或它们的盐的谷胱甘肽降低剂

在制备治疗患有需要治疗的高分级浆液性卵巢癌或高分级浆液性卵巢癌肿瘤的受试者的药物中的用途,所述用途包括:

(a) 确定所述受试者的所述高分级浆液性卵巢癌或高分级浆液性卵巢癌肿瘤中天冬酰胺合成酶的浓度或表达;和

(b) 如果通过免疫组织化学染色将天冬酰胺合成酶的水平定量为组织病理学分数小于或等于100,则向所述受试者施用谷胱甘肽降低剂。

3. 如权利要求2所述的用途,其中所述肿瘤是癌性的。



在制备治疗受试者的亚群中的高分级浆液性卵巢癌的药物中的用途,所述受试者的特征在于通过免疫组织化学染色将所述亚群中的所述受试者的天冬酰胺合成酶水平定量为组织病理学分数小于或等于100,所述用途包括向所述受试者施用谷胱甘肽降低剂。

5. 如权利要求1、3或4中任一项所述的用途,其中所述高分级浆液性卵巢癌是不可切除或复发性高分级浆液性卵巢癌。

6. 如权利要求1、3或4中任一项所述的用途,所述用途进一步包括施用另一种药学活性化合物,其中所述另一种药学活性化合物选自卡铂、顺铂、紫杉醇和多西他赛。

7. 如权利要求6所述的用途,其中所述另一种药学活性化合物选自卡铂和顺铂。

8. 如权利要求6所述的用途,其中所述另一种药学活性化合物选自紫杉醇和多西他赛。

9. 如权利要求8所述的用途,其中所述另一种药学活性化合物是紫杉醇。

10. 如权利要求1、3或4中任一项所述的用途,其中所述受试者是人。

11. 如权利要求1、3或4中任一项所述的用途,所述用途进一步包括施用另一种药学活性化合物,其中所述另一种药学活性化合物是抗癌剂。

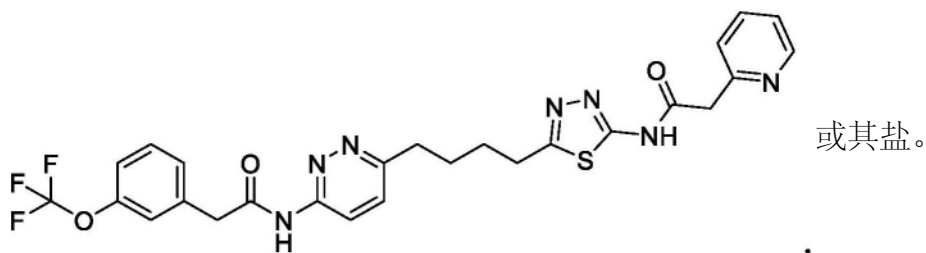
12. 如权利要求11所述的用途,其中所述抗癌剂选自铂基药剂,紫杉烷基药剂,和MEK激酶、HSP90、CDK4或mTOR途径的抑制剂。

13. 如权利要求12所述的用途,其中所述用途进一步包括施用癌症治疗的非化学方法。

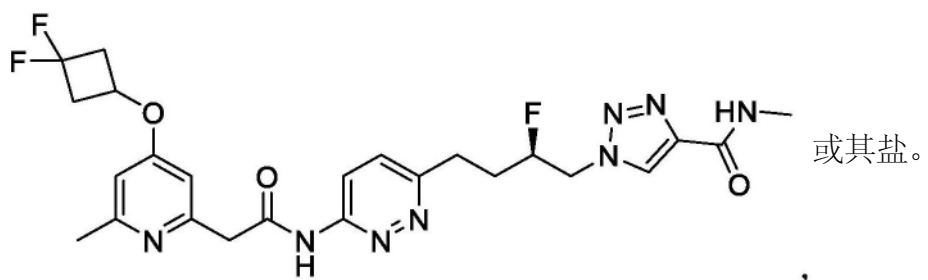
14. 如权利要求13所述的用途,其中所述用途进一步包括施用放射疗法。

15. 如权利要求13所述的用途,其中所述用途进一步包括施用热消融疗法、聚焦超声疗法、冷冻疗法或其任何组合。

16. 如权利要求1、3或4中任一项所述的用途,其中所述谷胱甘肽降低剂是



17. 如权利要求1、3或4中任一项所述的用途,其中所述谷胱甘肽降低剂是



谷氨酰胺酶抑制剂疗法

[0001] 本申请要求于2017年10月18日提交的美国临时申请号62/573,906的优先权权益,其披露内容通过引用以其全部内容结合在此(就像在此所写)。

[0002] 代谢失调是癌症的标志,因为肿瘤表现出对营养物和大分子的增加的需求,以促进其快速增殖。谷氨酰胺(Gln)是循环中最丰富的氨基酸,在向癌细胞提供支持增殖和存活所需的生物合成中间体方面起重要作用。具体地,肿瘤细胞利用谷氨酰胺分解或谷氨酰胺到谷氨酸的酶促转化作为用于氨基酸和核苷酸合成的营养物源,以及通过TCA循环来推动ATP和NADPH合成的碳骨架。

[0003] 除了能够使细胞生长和复制外,谷氨酰胺代谢在多种代谢事件中也起着至关重要的作用,以产生能量并维持细胞氧化还原平衡。谷氨酰胺分解产物可用于维持细胞氧化还原稳态,因为谷氨酸可转化为主要的细胞内抗氧化剂谷胱甘肽。癌细胞需要恒定的生物物质和大分子来源来支持细胞分裂,并需要还原剂来维持氧化还原稳态。尽管许多这些组成部分是通过有氧糖酵解提供的,但许多癌细胞已发展出对谷氨酰胺代谢的依赖性,以促进生长和存活。

[0004] 谷氨酰胺代谢,即谷氨酰胺分解受线粒体谷氨酰胺酶(GLS)调节,线粒体谷氨酰胺酶是催化谷氨酰胺转化为谷氨酸和氨的限速酶。哺乳动物细胞含有两个编码谷氨酰胺酶的基因:肾型(GLS-1)和肝型(GLS-2)酶。每种都已在多种组织类型中检测到,其中GLS-1广泛分布在整个身体中。GLS-1是作为两种主要剪接变体(长形式(称为KGA)和短形式(GAC))存在于人中的磷酸激活酶,这两者仅在其C-末端序列上不同。认为两种形式的GLS-1都在哺乳动物细胞中与线粒体的内膜结合,尽管至少一个报道表明谷氨酰胺酶可能存在于膜内的空间中,从膜上解离。GLS在人肿瘤中经常过表达,并且已显示受癌基因诸如Myc的正调节。与观察到的癌细胞系对谷氨酰胺代谢的依赖性一致,GLS的药理学抑制提供了靶向Gln成癌肿瘤的潜力。但是,由于缺乏识别敏感患者人群的临床生物标记物,这种靶向治疗受到了阻碍。

[0005] 因此,需要一种鉴定标记物和机制的手段,以提供一种评估用谷氨酰胺酶抑制剂成功治疗患者的方法,并且需要这种治疗方法。

[0006] 本发明部分地基于如下机理的发现:在该机理中,具有特定代谢依赖于谷氨酰胺酶活性以产生细胞内谷氨酸池的肿瘤细胞对谷氨酰胺酶抑制具有独特的敏感性。相反,具有产生谷氨酸的替代机制的细胞界定了可能对谷氨酰胺酶抑制剂不敏感的特定患者群体。

[0007] 在本发明的一个实施例中,本发明包括一种治疗受试者的癌症的方法,该受试者的癌细胞表达低水平的天冬酰胺合成酶(ASNS),通过免疫组织化学染色的组织病理学分数(H分数)以0-100(包括端值)所定义,该方法包括向所述受试者施用谷氨酰胺酶-1(GLS-1)抑制剂。

[0008] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括一种治疗患有障碍(如癌症或肿瘤)的受试者的方法。该方法包括确定所述受试者的所述癌症或肿瘤中ASNS的浓度或表达;以及如果通过免疫组织化学染色将ASNS的水平定量为H分数小于或等于100,则向所述受试者施用谷氨酰胺酶-1(GLS-1)抑制剂。在本发明的另一个实施例中,该方法包括任选地从受试者获

得生物样本,确定来自所述受试者的所述样本中ASNS的浓度或表达低,并向所述受试者施用谷氨酰胺酶-1 (GLS-1) 抑制剂。

[0009] 在本发明的又一个实施例中,本发明包括一种将受试者针对GLS抑制剂疗法的反应进行分级的方法。该方法包括确定所述受试者的肿瘤或癌细胞中ASNS的浓度或其表达水平低,并向所述受试者施用谷氨酰胺酶抑制剂。

[0010] 需要治疗的受试者可患有障碍或病症(例如癌症(包括但不限于膀胱癌、骨髓癌、乳腺癌、中枢神经系统癌、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、胃系统癌、头颈癌、肾癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、肌肉癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、甲状腺癌或其变异体))。在一些实施例中,癌症是卵巢癌、皮肤癌、肝癌、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、头颈癌或淋巴瘤。在一些实施例中,癌症是卵巢癌,例如高分级浆液性卵巢癌(HGSOC)。例如,GLS-1抑制剂可以是GLS-1的选择性抑制剂。

附图说明

[0011] 图1(a)显示化合物1对谷氨酰胺酶-1 (GLS-1) 的有效和特异性抑制。 x 轴=化合物1的浓度(M); y 轴=活性(相对于对照); $IC_{50}=5.8nM$ 。

[0012] 图1(b)显示可以在用化合物1治疗后测量OVCAR8的靶接合。描绘了DMSO(1.)和化合物1(2.)的谷氨酸:谷氨酰胺比率。

[0013] 图1(c)显示可以在用化合物1治疗后测量OVCAR429的靶接合。描绘了DMSO(1.)和化合物1(2.)的谷氨酸:谷氨酰胺比率。

[0014] 图1(d)显示可以在用化合物1治疗后测量IGROV1的靶接合。描绘了DMSO(1.)和化合物1(2.)的谷氨酸:谷氨酰胺比率。

[0015] 图1(e)显示可以在用化合物1治疗后测量OVCAR4的靶接合。描绘了DMSO(1.)和化合物1(2.)的谷氨酸:谷氨酰胺比率。

[0016] 图2(a)显示在OVCA系中观察到对GLS-1抑制的差异反应。将OVCAR8的活力(相对于DMSO)绘制为化合物1浓度(μM)的函数。 $IC_{50}=0.013\mu M$ 。

[0017] 图2(b)显示在OVCA系中观察到对GLS-1抑制的差异反应。将OVCAR429的活力(相对于DMSO)绘制为化合物1浓度(μM)的函数。 $IC_{50}=0.059\mu M$ 。

[0018] 图3(a)显示在OVCA系中观察到对GLS-1抑制的差异反应。将IGROV1的活力(相对于DMSO)绘制为化合物1(μM)的函数。

[0019] 图3(b)显示在OVCA系中观察到对GLS-1抑制的差异反应。将OVCAR4的活力(相对于DMSO)绘制为化合物1浓度(μM)的函数。

[0020] 图4显示瀑布图,其描绘了在一大组OVCA系中对GLS-1抑制的差异反应。绘制了若干种细胞系在72h的 IC_{50} (μM)。OVCA系的亚集显示对GLSi的低nM敏感性,而其他亚集则未显示任何反应。

[0021] 图5显示响应于用化合物1治疗OVCAR429(1.)和OVCAR8(2.),代谢改变导致氧化还原平衡改变。绘制了涉及以下的多种代谢物的代谢物倍数变化(\log_2):TCA(i),谷氨酸合成(ii);嘌呤(iii);和磷酸戊糖(iv)途径。

[0022] 图6显示响应于用化合物1治疗OVCAR4(1.)和IGROV1(2.),代谢改变导致氧化还原平衡改变。绘制了涉及以下的多种代谢物的代谢物倍数变化(\log_2):TCA(i),谷氨酸合成

(ii);嘌呤(iii);和磷酸戊糖(iv)途径。

[0023] 接下来的六幅图显示,GLS依赖性是由OVCA反应细胞系中对谷氨酰胺依赖性、谷胱甘肽介导的氧化还原维持的成瘾驱动的。

[0024] 图7显示与DMSO(1.)相比,用化合物1(2.)治疗后谷胱甘肽水平降低。显示的是谷胱甘肽水平(uM):有反应者(i)OVCAR420(a);OVCAR429(b);OVCAR8(c);以及无反应者(ii)OVCAR4(d)。

[0025] 图8(a)显示,用化合物1(GLS-1抑制剂(GLS1i))治疗后,谷胱甘肽(GSH)的损失导致OVCAR420细胞中的细胞内活性氧类(ROS)积累。

[0026] 图8(b)显示,用化合物1(GLS-1抑制剂(GLS1i))治疗后,谷胱甘肽(GSH)的损失导致OVCAR429细胞中的细胞内活性氧类(ROS)积累。

[0027] 图9(a)显示使用DMSO对照用OVCAR420进行的标准BrdU测定。x轴=PI-A;y轴=FITC-A。

[0028] 图9(b)显示使用GLS抑制剂用OVCAR420进行的标准BrdU测定。x轴=PI-A;y轴=FITC-A。

[0029] 图10(a)显示使用DMSO对照用OVCAR429进行的标准BrdU测定。x轴=PI-A;y轴=FITC-A。

[0030] 图10(b)显示使用GLS抑制剂用OVCAR429进行的标准BrdU测定。x轴=PI-A;y轴=FITC-A。

[0031] 图11显示GLS1i诱导氧化应激,导致DNA损伤的积累。y轴是 γ H2AX聚焦点,已归一化至DMSO。(a):OVCAR8;(b)OVCAR420。在这两种情况下,均显示了DMSO(1.)和化合物1(2.)的数据。

[0032] 图12(a)显示将外源GSH应用于反应细胞系OVCAR420可挽救由化合物1诱导的增殖缺陷。显示了应用细胞可透过性GSH(1.)以及未进行GSH处理的对照(2.)的活力。

[0033] 图12显示将外源GSH应用于反应细胞系OVCAR429可挽救由化合物1诱导的增殖缺陷。显示了应用细胞可透过性GSH(1.)以及未进行GSH处理的对照(2.)的活力。

[0034] 接下来的四幅图显示天冬酰胺合成酶(ASNS)表达是抑制GLS-1后反应的阴性预测指标。

[0035] 图13显示决定谷氨酰胺(GLU)产生和命运的关键代谢途径。

[0036] 图14显示在反应者(a)和无反应者(b)OVCA细胞系中通过反相蛋白阵列(RPPA)表达分析的ASNS水平。

[0037] 图15显示跨越一组OVCA细胞系的ASNS表达的蛋白质印迹。ASNS(1.);HSP90(2.)。反应细胞系括在方括号中。

[0038] 图16(a)显示用于ASNS过表达研究的ASNS的蛋白质印迹。OV8(1.);ASNS OE(2.);ASNS OE 1:10(3.);ASNS OE(1:100)。

[0039] 图16(b)显示用于过表达研究的GAPDH的蛋白质印迹。OV8(1.);ASNS OE(2.);ASNS OE 1:10(3.);ASNS OE(1:100)。

[0040] 图16(c)绘制了针对OV8(1.);OV8 ASNS OE(2.);OV8 ASNS OE 1:10(3.);和OV8 ASNS OE 1:100(4.)归一化至DMSO的活力。

[0041] 接下来的三幅图显示,ASNS的免疫组织化学染色证实了反应者和无反应者之间的

差异表达。

[0042] 图17(a)显示用于ASNS敲低研究的ASNS蛋白质印迹。NTC(1.)和ASNS KD(2.)。

[0043] 图17(b)显示用于ASNS敲低研究的Hsp90蛋白质印迹。NTC(1.)和ASNS KD(2.)。

[0044] 图17(c) (NTC) 显示ASNS免疫组织化学(IHC)抗体验证。

[0045] 图17(d) (KD) 显示ASNS免疫组织化学(IHC)抗体验证。

[0046] 图18(a)显示针对反应者OVCAR420的IHC测定。

[0047] 图18(b)显示针对反应者OVCAR429的IHC测定。

[0048] 图18(c)显示针对无反应者OVCAR4的IHC测定。

[0049] 图18(d)显示针对无反应者A2780(d)的IHC测定。

[0050] 图19(a)显示来自具有低ASNS表达TMA核心的卵巢癌患者的组织微阵列。

[0051] 图19(b)显示来自具有高ASNS表达TMA核心的卵巢癌患者的组织微阵列。

[0052] 图19(c)显示根据ASNS评分对具有不同水平ASNS表达的患者进行定量。

[0053] 接下来的三幅图显示,谷氨酰胺酶抑制作用抑制卵巢癌ASNS_低模型中的肿瘤生长。

[0054] 图20(a)显示OVCAR-8皮下异种移植物对GLS-1抑制敏感。x轴:天;y轴=肿瘤体积(mm³)。

[0055] 图20(b)显示在卵巢癌的原位模型中,GLS-1抑制作用抑制肿瘤进展。媒介物(1.);化合物2 100mpk(2.);紫杉醇15mpk(3.);以及化合物2+紫杉醇(4.);y轴=结节总重量(g)。

[0056] 图21显示OVCAR-8肿瘤在GLS-1抑制后证明谷氨酰胺代谢改变。x轴=天;y轴=谷氨酸:谷氨酰胺比率。媒介物(1.)和化合物2(2.)。

[0057] 图22(a)显示化合物1的磷酸-组蛋白H3染色。

[0058] 图22(b)显示媒介物的磷酸-组蛋白H3染色。

[0059] 图22(c)显示媒介物(1.)和化合物1(2.)的病理学家评分。

[0060] 接下来的两幅图显示,在卵巢癌的ASNS_低患者源性异种移植(PDX)模型中,谷氨酰胺酶抑制作用抑制肿瘤生长。

[0061] 图23(a)显示使用0-3的传统病理学家量表对患者样本进行评分。

[0062] 图23(b)显示具有低ASNS表达的TMA核心的示例性染色。

[0063] 图23(c)显示具有ASNS表达的TMA核心的示例性染色,。

[0064] 图24(a)显示从TMA核心评分的汇总,其中揭示了40%的患者无ASNS表达或表达较低,而另外20%的患者ASNS表达水平中等。预计这两个群体均对GLS抑制有反应。

[0065] 图24(b)显示在用GLSi治疗后体内抑制了ASNS_低PDX模型的生长。媒介物(1.);化合物2 100mpk(2.);紫杉醇15mpk(3.);以及化合物2+紫杉醇(4.)。

[0066] 图25(a)显示谷胱甘肽的产生和随后活性氧类(ROS)的减少。

[0067] 图25(b)显示通过使用GLS抑制剂治疗,可降低反应者活性氧类(ROS)水平的减少,从而提高ROS水平。

[0068] 图25(c)显示无反应者通过利用天冬氨酸作为谷胱甘肽合成的替代原料来规避GLS抑制。

具体实施方式

[0069] 本发明部分地基于如下发现:指示对谷氨酰胺酶(GLS)抑制剂治疗的反应性的生

物标记物和机制。具体而言,已经确定了将癌症患者分级以进行治疗并指示对GLS抑制反应性的分子机制。特别地,诸位发明人发现一些癌细胞对GLS抑制敏感。诸位发明人还发现表达高水平天冬酰胺合成酶(ASNS)的细胞对GLS抑制具有抗性。

[0070] 不受任何理论的束缚,据信对GLS-1抑制敏感的细胞(例如肿瘤细胞)显示出对还原型谷胱甘肽(由甘氨酸、半胱氨酸和谷氨酰胺衍生的谷氨酸组成的主要内源性抗氧化剂)的依赖性。抑制GLS-1降低谷胱甘肽的稳态水平,从而改变此类细胞的氧化还原平衡。与这种模型一致,用有效的GLS-1抑制剂处理HGSOC细胞系的亚集降低细胞内谷氨酸和谷胱甘肽的水平,并通过涉及活性氧类(ROS)诱导的DNA损伤的机制抑制细胞生长。

[0071] 相反,表达高水平ASNS(将天冬氨酸代谢为谷氨酸和天冬酰胺的酶)的HGSOC细胞系未能对GLS-1抑制剂治疗产生反应。这些无反应的细胞通过ASNS的活性在存在GLS-1抑制的情况下维持谷氨酸和谷胱甘肽池,并推测利用ASNS衍生的谷氨酸以产生谷胱甘肽。因此,ASNS水平充当对GLS-1抑制反应的阴性指标,因此可作为患者分级生物标记物。

[0072] 每年诊断出近21,000名新的卵巢癌患者,而仅在美国,这种疾病就导致约14,000人死亡。尽管这些肿瘤的手术切除变得更加成功,但是当肿瘤无法手术或切除不完全时,尚无有效的治疗方法。本发明提供了用于鉴定将对靶向GLS-1抑制剂(GLS1i)疗法有反应的卵巢癌患者的新陈代谢不同的亚集的机制,及其治疗方法。此外,由于ASNS表达水平指示对GLS-1抑制有反应,因此这种酶在癌性细胞中的表达水平作为GLS1i疗法和卵巢癌患者治疗的重要标记物。

[0073] 因此,在本发明的一个方面,本发明包括一种治疗受试者的肿瘤或癌症的方法。在一个实施例中,本发明包括一种在受试者中治疗肿瘤或癌症的方法,其中所述受试者中的肿瘤或癌细胞表达低水平的天冬酰胺合成酶(ASNS),该方法包括向所述受试者施用谷氨酰胺酶抑制剂。

[0074] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括一种治疗患有障碍(如癌症或肿瘤)的受试者的方法。该方法包括确定所述受试者的所述癌症或肿瘤中ASNS的浓度或表达低,并向所述受试者施用谷氨酰胺酶抑制剂。

[0075] 确定受试者的肿瘤或癌细胞中ASNS的浓度或表达是否低的方法和技术是本领域技术人员已知的,并且在本文中也进行了描述。可以使用本领域技术人员已知的任何方法,这些方法包括但不限于通过免疫组织化学染色确定肿瘤或癌细胞的组织病理学分数(H分数)。H分数小于或等于100指示受试者的肿瘤或癌细胞中ASNS的水平低。

[0076] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括治疗受试者亚群中的癌症,该亚群的特征在于受试者中低水平的ASNS,以及向该亚群中的受试者施用谷氨酰胺酶抑制剂。在一些实施例中,通过免疫组织化学染色将亚群中受试者中ASNS的水平定量为H分数。在一些实施例中,亚群中受试者的H分数小于或等于150。在一些实施例中,亚群中受试者的H分数小于或等于125。在一些实施例中,亚群中受试者的H分数小于或等于100。

[0077] 实施例1:一种用于治疗受试者的障碍的方法,所述受试者的特征在于低水平的天冬酰胺合成酶(ASNS)表达或浓度,所述治疗包括向所述受试者施用一种或多种谷胱甘肽降低剂。

[0078] 实施例2:一种用于治疗受试者的亚群中的障碍的方法,所述亚群中的所述受试者的特征在于低水平的ASNS表达或浓度,所述治疗包括向所述受试者施用一种或多种谷胱甘

肽降低剂。

[0079] 实施例3:一种将受试者针对GLS-1抑制剂疗法的反应进行分级的方法,所述方法包括确定所述受试者中低水平的ASNS表达或浓度,以及向所述受试者施用一种或多种谷胱甘肽降低剂。

[0080] 实施例4:一种包括治疗患有需要治疗的障碍的受试者的方法,所述方法包括确定所述受试者中的表达或浓度或天冬酰胺合成酶(ASNS),以及如果所述受试者显示出低水平的ASNS表达或浓度,向所述受试者施用一种或多种谷胱甘肽降低剂。

[0081] 实施例5:如实施例1-4中任一项所述的方法,所述方法进一步包括从所述一个或多个受试者获得一个或多个生物样本。

[0082] 实施例6:如实施例4所述的方法,所述方法进一步包括从所述一个或多个生物样本中确定ASNS的水平或浓度。

[0083] 实施例7:如实施例1-6中任一项所述的方法,其中所述障碍选自癌症或肿瘤。

[0084] 实施例8:如实施例6所述的方法,其中所述障碍是癌症。

[0085] 实施例9:如实施例8所述的方法,其中所述癌症选自急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、肾上腺皮质癌、艾滋病相关癌症(卡波西肉瘤和淋巴瘤)、肛门癌、阑尾癌、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、基底细胞癌、胆管癌(包括肝外)、膀胱癌、骨癌(包括骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、脑肿瘤(诸如星形细胞瘤、脑和脊髓肿瘤、脑干胶质细胞瘤、中枢神经系统非典型畸胎样/横纹肌样瘤、中枢神经系统胚胎性肿瘤、颅咽管瘤、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、髓上皮瘤、中级分化的松质实质肿瘤、幕上原始神经外胚层肿瘤和松果体母细胞瘤)、乳腺癌、支气管癌、伯基特淋巴瘤、基底细胞癌、胆管癌(包括肝外)、膀胱癌、骨癌(包括骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、类癌瘤、原发灶不明的转移癌、中枢神经系统(诸如非典型畸胎样/横纹肌样瘤、胚胎性肿瘤和淋巴瘤)、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性骨髓增殖性疾病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、原发性皮肤的T细胞淋巴瘤(蕈样真菌病和塞加里综合征)、胆管、胆汁(肝外)、导管原位癌(DCIS)、胚胎性肿瘤(中枢神经系统)、子宫内膜癌、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、食管癌、鼻腔神经胶质瘤、尤文肉瘤家族肿瘤、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、肝外胆管癌、眼癌(如眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤)、骨纤维组织细胞瘤(包括恶性骨肉瘤)胆囊癌症、胃部(胃)癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质肿瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤(颅外、外阴、卵巢)、妊娠滋养细胞肿瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌症、肝细胞(肝)癌、组织细胞增多症、朗格汉斯细胞、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞肿瘤(内分泌、胰腺)、卡波西肉瘤、肾脏(包括肾细胞)、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、喉癌、白血病(包括急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性粒细胞性白血病(CML)、毛细胞)、唇癌和口腔癌、肝癌(原发)、小叶原位癌(LCIS)、肺癌(非小细胞和小细胞)、淋巴瘤(艾滋病相关、伯基特、皮肤的T细胞(蕈样真菌病和塞加里综合征)、霍奇金、非霍奇金、原发性中枢神经系统(CNS)、巨球蛋白血症、瓦尔登斯特伦病、男性乳癌、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、成神经管细胞瘤、髓上皮瘤、黑色素瘤(包括眼内(眼))、梅克尔细胞癌、间皮瘤(恶性)、具隐匿性原发灶的转移性鳞状颈癌、涉及NUT基因的中线道癌、嘴癌、多发性内分泌腺瘤、多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤、蕈样真菌病、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、骨髓性白血病、慢性髓性白血

病(CML)、髓性白血病、急性髓性白血病(AML)、骨髓瘤和多发性骨髓瘤、骨髓增生性疾病(慢性)、鼻腔及副鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口癌、口腔癌、唇和口咽癌、骨肉瘤和骨恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌(诸如上皮、生殖细胞肿瘤、低恶性潜能肿瘤和高分级浆液性卵巢癌)、胰腺癌(包括胰岛细胞肿瘤)、乳头瘤样增生、副神经节瘤、副鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、鼻咽癌、嗜铬细胞瘤、中级分化的松质实质肿瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体肿瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、妊娠期乳腺癌、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞(肾脏)癌、肾盂和输尿管癌、移行细胞癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤(如尤文肉瘤家族肿瘤、卡波西、软组织、子宫肿瘤)、塞加里综合征、皮肤癌(诸如黑色素瘤、梅克尔细胞癌、非黑色素瘤)、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、具隐匿性原发灶的鳞状颈癌、转移性胃(胃部)癌、幕上原始神经外胚层肿瘤、T细胞淋巴瘤(皮肤的、蕈样真菌病和塞加里综合征)、睾丸癌、咽喉癌、胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管的移行细胞癌、滋养细胞肿瘤(妊娠)、未知原发灶的、童年异常癌症、输尿管和肾盂癌、移行细胞癌、尿道癌症、子宫癌、子宫内膜肉瘤、子宫肉瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和威尔姆氏瘤、或其变异体。

[0086] 实施例10:如实施例8所述的方法,其中所述癌症选自高分级浆液性(HGSOC)、上皮、生殖细胞肿瘤和低恶性潜能肿瘤。

[0087] 实施例11:如实施例8所述的方法,其中所述癌症选自卵巢癌、皮肤癌、肝癌、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、头颈癌和淋巴瘤。

[0088] 实施例12:如实施例11所述的方法,其中所述癌症是卵巢癌。

[0089] 实施例13:如实施例12所述的方法,其中所述卵巢癌是高分级浆液性卵巢癌(HGSOC)。

[0090] 实施例14:如实施例13所述的方法,其中所述卵巢癌是不可切除或复发性HGSOC。

[0091] 实施例15:如实施例7所述的方法,其中所述障碍是一种或多种肿瘤。

[0092] 实施例16:如实施例1-15中任一项所述的方法,其中所述低水平的ASNS表达或浓度是低水平的ASNS表达。

[0093] 实施例17:如实施例16所述的方法,其中所述一个或多个受试者的所述一种或多种肿瘤的特征在于低水平的ASNS表达。

[0094] 实施例18:如实施例1-15中任一项所述的方法,其中所述低水平的ASNS表达或浓度是低浓度的ASNS。

[0095] 实施例19:如实施例16所述的方法,其中所述一个或多个受试者的所述一种或多种肿瘤的特征在于低浓度的ASNS。

[0096] 实施例20:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于150。

[0097] 实施例21:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于125。

[0098] 实施例22:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于100。

[0099] 实施例23:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所

述ASNS的浓度小于或等于95。

[0100] 实施例24:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于90。

[0101] 实施例25:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于85。

[0102] 实施例26:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于80。

[0103] 实施例27:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于75。

[0104] 实施例28:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于70。

[0105] 实施例29:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于65。

[0106] 实施例30:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于60。

[0107] 实施例31:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于55。

[0108] 实施例32:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于50。

[0109] 实施例33:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于45。

[0110] 实施例34:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于40。

[0111] 实施例35:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于35。

[0112] 实施例36:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于30。

[0113] 实施例37:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于25。

[0114] 实施例38:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于20。

[0115] 实施例39:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于15。

[0116] 实施例40:如实施例18或19中任一项所述的方法,其中通过免疫组织化学染色,所述ASNS的浓度小于或等于10。

[0117] 实施例41:如实施例1-40中任一项所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括一种或多种抑制谷胱甘肽产生或活性的化合物。

[0118] 实施例42:如实施例41所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括一种或多种抑制谷胱甘肽产生的化合物。

[0119] 实施例43:如实施例41所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括一种或多种抑制谷胱甘肽活性的化合物。

[0120] 实施例44:如实施例1-43中任一项所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括一种或多种抑制氨基酸或谷胱甘肽转运的化合物。

[0121] 实施例45:如实施例44所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括一种或多种抑制氨基酸转运的化合物。

[0122] 实施例46:如实施例44所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括一种或多种抑制谷胱甘肽转运的化合物。

[0123] 实施例47:如实施例1-46中任一项所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括一种或多种谷氨酰胺酶抑制剂。

[0124] 实施例48:如实施例47所述的方法,其中所述一种或多种谷氨酰胺酶抑制剂包括一种或多种GLS-1抑制剂。

[0125] 实施例49:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种GLS-1抑制剂包括一种或多种选择性GLS-1抑制剂。

[0126] 实施例50:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括一种或多种选自以下组成的组的GLS-1抑制剂:

[0127] a) (S)-2-羟基-2-苯基-N-(5-(4-(6-(2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺,

[0128] b) N,N'-(5,5'-(2,2'-硫代双(乙烷-2,1-二基))双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-苯基乙酰胺),也称为BPTES,

[0129] c) 2-(吡啶-2-基)-N-{5-[4-(6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酰氨基}哒嗪-3-基)丁基]-1,3,4-噻二唑-2-基}乙酰胺,也称为CB-839,

[0130] d) N,N'-(5,5'-(2,2'-磺酰基双(乙烷-2,1-二基))双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-(吡啶-2-基)乙酰胺),

[0131] e) N-甲基-1-{4-[6-(2-{4-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}乙酰氨基)哒嗪-3-基]丁基}-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0132] f) 1-(2-氟-4-(5-(2-(吡啶-2-基)乙酰氨基)-1,3,4-噻二唑-2-基)丁基)-N-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0133] g) 1-(2-氟-4-(6-(2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0134] h) N-(吡啶-2-基甲基)-5-(3-(6-(2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)吡咯烷-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺,

[0135] i) (R)-1-(2-氟-4-(6-(2-(4-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0136] j) (R)-1-(2-氟-4-(6-(2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0137] k) (R)-1-(2-氟-4-(6-(2-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0138] l) (R)-1-(4-(6-(2-(4-(环丙基二氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-

氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0139] m) (R)-1-(4-(6-(2-(4-(3,3-二氟环丁氧基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0140] n) (R)-1-(2-氟-4-(6-(2-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-4-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0141] o) 1-(4-(6-(2-(4-环丁氧基吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0142] p) 1-(4-(6-(2-(4-环丁氧基吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0143] q) 1-(4-(6-(2-(4-(3,3-二氟环丁氧基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0144] r) 1-(4-(6-(2-(4-(3,3-二氟环丁氧基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0145] s) (R)-1-(4-(6-(2-(4-环丙基吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0146] t) 5-(3-(6-(2-(吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺,以及

[0147] u) N,N'-(5,5'-(环己烷-1,3-二基)双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-苯基乙酰胺)(1S,3S和1R,2R对映异构体两者或其中之一),

[0148] 或其盐和多晶型物。

[0149] 实施例51:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括两种或更多种选自以下组成的组的GLS-1抑制剂:

[0150] a) (S)-2-羟基-2-苯基-N-(5-(4-(6-(2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺,

[0151] b) N,N'-(5,5'-(2,2'-硫代双(乙烷-2,1-二基))双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-苯基乙酰胺),也称为BPTES,

[0152] c) 2-(吡啶-2-基)-N-{5-[4-(6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酰氨基}哒嗪-3-基)丁基]-1,3,4-噻二唑-2-基}乙酰胺,也称为CB-839,

[0153] d) N,N'-(5,5'-(2,2'-磺酰基双(乙烷-2,1-二基))双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-(吡啶-2-基)乙酰胺),

[0154] e) N-甲基-1-{4-[6-(2-{4-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}乙酰氨基)哒嗪-3-基]丁基}-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0155] f) 1-(2-氟-4-(5-(2-(吡啶-2-基)乙酰氨基)-1,3,4-噻二唑-2-基)丁基)-N-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0156] g) 1-(2-氟-4-(6-(2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0157] h) N-(吡啶-2-基甲基)-5-(3-(6-(2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)吡咯烷-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺,

[0158] i) (R)-1-(2-氟-4-(6-(2-(4-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-

3-基) 丁基) -N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0159] j) (R) -1- (2-氟-4- (6- (2- (4- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 乙酰氨基) 哒嗪-3-基) 丁基) -N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0160] k) (R) -1- (2-氟-4- (6- (2- (6-甲基-4- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 乙酰氨基) 哒嗪-3-基) 丁基) -N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0161] l) (R) -1- (4- (6- (2- (4- (环丙基二氟甲基) 吡啶-2-基) 乙酰氨基) 哒嗪-3-基) -2-氟丁基) -N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0162] m) (R) -1- (4- (6- (2- (4- (3,3-二氟环丁氧基) 吡啶-2-基) 乙酰氨基) 哒嗪-3-基) -2-氟丁基) -N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0163] n) (R) -1- (2-氟-4- (6- (2- (1- (3- (三氟甲氧基) 苯基) -1H-咪唑-4-基) 乙酰氨基) 哒嗪-3-基) 丁基) -N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0164] o) 1- (4- (6- (2- (4-环丁氧基吡啶-2-基) 乙酰氨基) 哒嗪-3-基) 丁基) -N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0165] p) 1- (4- (6- (2- (4-环丁氧基吡啶-2-基) 乙酰氨基) 哒嗪-3-基) -2-氟丁基) -N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0166] q) 1- (4- (6- (2- (4- (3,3-二氟环丁氧基) 吡啶-2-基) 乙酰氨基) 哒嗪-3-基) 丁基) -N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0167] r) 1- (4- (6- (2- (4- (3,3-二氟环丁氧基) 吡啶-2-基) 乙酰氨基) 哒嗪-3-基) -2-氟丁基) -N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0168] s) (R) -1- (4- (6- (2- (4-环丙基吡啶-2-基) 乙酰氨基) 哒嗪-3-基) -2-氟丁基) -N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,

[0169] t) 5- (3- (6- (2- (吡啶-2-基) 乙酰氨基) 哒嗪-3-基) 吡咯烷-1-基) -N- ((4- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 甲基) -1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺, 以及

[0170] u) N,N' - (5,5' - (环己烷-1,3-二基) 双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基)) 双(2-苯基乙酰胺) (1S,3S和1R,2R对映异构体两者或其中之一),

[0171] 和/或其盐和多晶型物。

[0172] 实施例52: 如实施例48所述的方法, 其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括(S) -2-羟基-2-苯基-N- (5- (4- (6- (2- (3- (三氟甲氧基) 苯基) 乙酰氨基) 哒嗪-3-基) 丁基) -1,3,4-噻二唑-2-基) 乙酰胺, 或其盐或多晶型物。

[0173] 实施例53: 如实施例48所述的方法, 其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括N,N' - (5,5' - (2,2' -硫代双(乙烷-2,1-二基)) 双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基)) 双(2-苯基乙酰胺), 或其盐或多晶型物。

[0174] 实施例54: 如实施例48所述的方法, 其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括(S) -2-羟基-2- (吡啶-2-基) -N- (5- (4- (6- (2- (3- (三氟甲氧基) 苯基) 乙酰氨基) 哒嗪-3-基) 丁基) -1,3,4-噻二唑-2-基) 乙酰胺, 或其盐或多晶型物。

[0175] 实施例55: 如实施例48所述的方法, 其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括N,N' - (5,5' - (2,2' -磺酰基双(乙烷-2,1-二基)) 双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基)) 双(2- (吡啶-2-基) 乙酰胺), 或其盐或多晶型物。

[0176] 实施例56: 如实施例48所述的方法, 其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括N-

甲基-1-{4-[6-(2-{4-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}乙酰氨基)哒嗪-3-基]丁基}-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。

[0177] 实施例57:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括1-(2-氟-4-(5-(2-(吡啶-2-基)乙酰氨基)-1,3,4-噻二唑-2-基)丁基)-N-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。

[0178] 实施例58:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括1-(2-氟-4-(6-(2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。

[0179] 实施例59:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括N-(吡啶-2-基甲基)-5-(3-(6-(2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)吡咯烷-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺,或其盐或多晶型物。

[0180] 实施例60:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括(R)-1-(2-氟-4-(6-(2-(4-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。

[0181] 实施例61:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括(R)-1-(2-氟-4-(6-(2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。

[0182] 实施例62:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括(R)-1-(2-氟-4-(6-(2-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。

[0183] 实施例63:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括(R)-1-(4-(6-(2-(4-(环丙基二氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。

[0184] 实施例64:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括(R)-1-(4-(6-(2-(4-(3,3-二氟环丁氧基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。

[0185] 实施例65:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括(R)-1-(2-氟-4-(6-(2-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-4-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。

[0186] 实施例66:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括1-(4-(6-(2-(4-环丁氧基吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。

[0187] 实施例67:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括1-(4-(6-(2-(4-环丁氧基吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。

[0188] 实施例68:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括1-(4-(6-(2-(4-(3,3-二氟环丁氧基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。

[0189] 实施例69:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括1-

(4-(6-(2-(4-(3,3-二氟环丁氧基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。

[0190] 实施例70:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括(R)-1-(4-(6-(2-(4-环丙基吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。

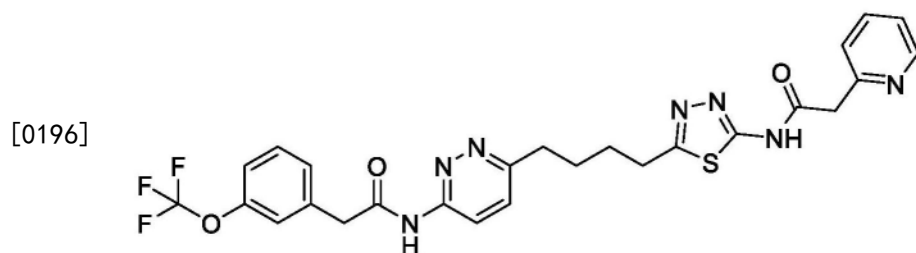
[0191] 实施例71:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括5-(3-(6-(2-(吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺,或其盐或多晶型物。

[0192] 实施例72:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括N,N'-(5,5'-(环己烷-1,3-二基)双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-苯基乙酰胺),或其盐或多晶型物。

[0193] 实施例73:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括N,N'-(5,5'-((1S,3S)-环己烷-1,3-二基)双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-苯基乙酰胺),或其盐或多晶型物。

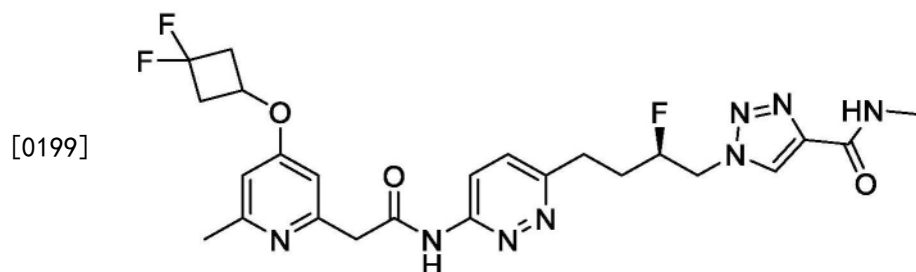
[0194] 实施例74:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括N,N'-(5,5'-((1R,3R)-环己烷-1,3-二基)双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-苯基乙酰胺),或其盐或多晶型物。

[0195] 实施例75:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括化合物1:



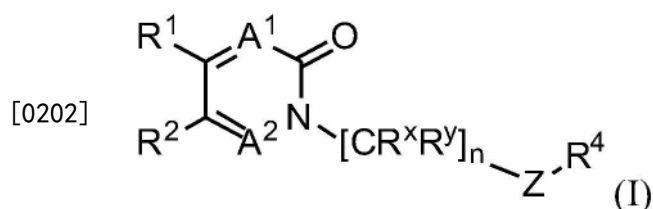
[0197] 也称为2-(吡啶-2-基)-N-{5-[4-(6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酰氨基}哒嗪-3-基)丁基]-1,3,4-噻二唑-2-基}乙酰胺(CB-839)。

[0198] 实施例76:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括化合物2:



[0200] 也称为(R)-1-(4-(6-(2-(4-(3,3-二氟环丁氧基)-6-甲基吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

[0201] 实施例77:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括具有式I的化合物:



[0203] 或其盐,其中:

[0204] n选自3、4、和5;

[0205] 每个R^x和R^y独立地选自烷基、氰基、H和卤素,其中两个R^x基团与它们所附接的原子一起任选地形成环烷基环;

[0206] A¹和A²独立地选自C-H、C-F和N;

[0207] R¹和R⁴独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、C(R³)₂C(O)R³、C(R³)₂C(O)N(R³)₂、C(R³)₂N(R³)₂、C(R³)₂NR³C(O)R³、C(R³)₂NR³C(O)OR³、C(R³)₂NR³C(O)N(R³)₂、C(R³)₂NR³S(O)R³、C(R³)₂NR³S(O)₂R³、N(R³)₂、NR³C(O)R³、NR³C(O)OR³、NR³C(O)N(R³)₂、NR³S(O)R³、NR³S(O)₂R³、C(O)N(R³)₂、S(O)N(R³)₂、S(O)₂N(R³)₂、C(O)R³、SR³、S(O)R³和S(O)₂R³,其中每个R¹和R⁴可以任选地被0至3个R²基团取代;

[0208] R²选自烷基、杂环烷基、氰基、环烷基、H、卤代和卤代烷基,其中R¹和R²与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个R²基团取代;

[0209] 每个R³独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中每个R³可以任选地被0至3个R²基团取代,其中两个R³基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个R²基团取代;

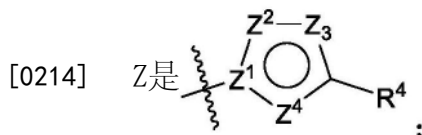
[0210] 每个R²基团独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、N(R⁶)₂、NR⁶C(O)C(R⁶)₃、NR⁶C(O)OC(R⁶)₃、NR⁶C(O)N(R⁶)₂、NR⁶S(O)C(R⁶)₃、NR⁶S(O)₂C(R⁶)₃、C(O)N(R⁶)₂、S(O)N(R⁶)₂、S(O)₂N(R⁶)₂、C(O)C(R⁶)₃、SC

$(R^6)_3$ 、 $S(O)(R^6)_3$ 和 $S(O)_2C(R^6)_3$;

[0211] 每个 R^6 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中两个 R^6 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个 R^x 基团取代;并且

[0212] Z是可以任选地被取代的杂芳基。

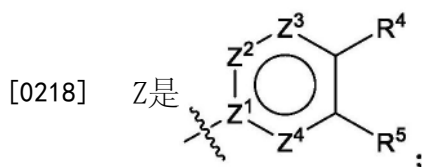
[0213] 实施例78:如实施例77所述的方法,其中:



[0215] Z^1 选自C和N;并且

[0216] Z^2 、 Z^3 和 Z^4 独立地选自N、O、S和CH,其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个选自N、O和S。

[0217] 实施例79:如实施例77所述的方法,其中:



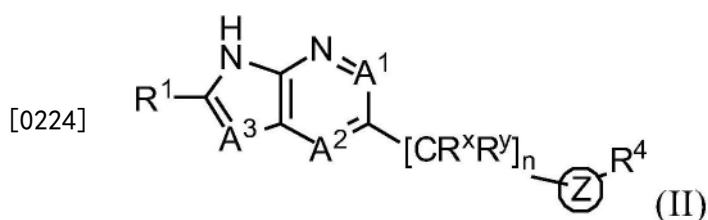
[0219] Z^1 选自C和N;

[0220] Z^2 选自N、CH和C(O);

[0221] Z^3 和 Z^4 独立地选自N和CH,其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个是N;并且

[0222] R^5 选自烷基、杂环烷基、氰基、环烷基、H、卤代和卤代烷基,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个 R^z 基团取代。

[0223] 实施例80:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括具有式II的化合物:



[0225] 或其盐,其中:

[0226] n选自3、4、和5;

[0227] 每个 R^x 和 R^y 独立地选自烷基、氰基、H和卤素,其中两个 R^x 基团与它们所附接的原子一起任选地形成环烷基环;

[0228] A^1 和 A^2 独立地选自N和CH;

[0229] A^3 选自N和 CR^2 ;

[0230] R^1 选自烯基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、 $C(O)N(R^3)_2$ 和 $C(O)C(R^3)_3$,其中 R^1 可以任选地被0至3个 R^z 基团取代;

[0231] R^2 选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $C(O)C(R^3)_3$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC(R^3)_3$ ，其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环，其可以任选地被0至3个 R^z 基团取代；

[0232] 每个 R^3 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基，其中每个 R^3 可以任选地被0至3个 R^z 基团取代，其中两个 R^3 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环，其可以任选地被0至3个 R^z 基团取代；

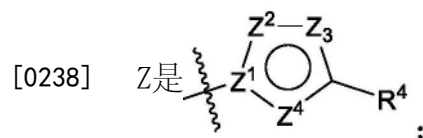
[0233] R^4 选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、 $N(R^3)_2$ 、 $NR^3C(O)C(R^3)_3$ 、 $NR^3C(O)OC(R^3)_3$ 、 $NR^3C(O)N(R^3)_2$ 、 $NR^3S(O)C(R^3)_3$ 、 $NR^3S(O)_2C(R^3)_3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $S(O)N(R^3)_2$ 、 $S(O)_2N(R^3)_2$ 、 $C(O)C(R^3)_3$ 、 $SC(R^3)_3$ 、 $S(O)C(R^3)_3$ 和 $S(O)_2C(R^3)_3$ ，其中 R^4 可以任选地被0至3个 R^z 基团取代；

[0234] 每个 R^z 基团独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、氧代、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)OC(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6S(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6S(O)_2C(R^6)_3$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)_2N(R^6)_2$ 、 $C(O)C(R^6)_3$ 、 $SC(R^6)_3$ 、 $S(O)C(R^6)_3$ 和 $S(O)_2C(R^6)_3$ ；

[0235] 每个 R^6 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基，其中两个 R^6 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环，其可以任选地被0至3个 R^x 基团取代；并且

[0236] Z是可以任选地被取代的杂芳基。

[0237] 实施例81：如实施例80所述的方法，其中：



[0239] Z^1 选自C和N；并且

[0240] Z^2 、 Z^3 和 Z^4 独立地选自N、O、S和CH，其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个选自N、O和S。

[0241] 实施例82：如实施例80所述的方法，其中：



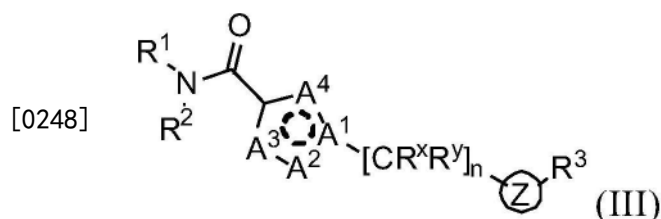
[0243] Z^1 选自C和N；

[0244] Z^2 选自N、CH和C(O)；

[0245] Z^3 和 Z^4 独立地选自N和CH，其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个是N；并且

[0246] R^5 选自烷基、杂环烷基、氰基、环烷基、H、卤代和卤代烷基，其中 R^4 和 R^5 与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环，其可以任选地被0至3个 R^z 基团取代。

[0247] 实施例83:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括具有式III的化合物:



[0249] 或其盐,其中:

[0250] n选自3、4、和5;

[0251] 每个R^x和R^y独立地选自烷基、氰基、H和卤素,或两个R^x基团与它们所附接的原子一起任选地形成环烷基环;

[0252] A¹选自C和N;

[0253] A²、A³和A⁴独立地选自N、O、S和CH,其中A¹、A²、A³和A⁴中的至少一个选自N、O和S;

[0254] R¹和R²各自独立地选自烯基、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基,其中R¹和R²各自可以任选地被一至三个R^z基团取代,其中R¹和R²与它们所附接的原子一起任选地形成杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被一至三个R^z基团取代;

[0255] R³选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、C(R⁴)₂C(O)R⁴、C(R⁴)₂C(O)N(R⁴)₂、C(R⁴)₂N(R⁴)₂、C(R⁴)₂NR⁴C(O)R⁴、C(R⁴)₂NR⁴C(O)OR⁴、C(R⁴)₂NR⁴C(O)N(R⁴)₂、C(R⁴)₂NR⁴S(O)R⁴、C(R⁴)₂NR⁴S(O)₂R⁴、N(R⁴)₂、NR⁴C(O)R⁴、NR⁴C(O)OR⁴、NR⁴C(O)N(R⁴)₂、NR⁴S(O)R⁴、NR⁴S(O)₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、S(O)N(R⁴)₂、S(O)₂N(R⁴)₂、C(O)R⁴、SR⁴、S(O)R⁴和S(O)₂R⁴;

[0256] 其中每个R³可以任选地被一至三个R^z基团取代;

[0257] 每个R⁴独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中每个R⁴可以任选地被一至三个R^z基团取代,其中两个R⁴基团与它们所附接的原子一起任选地形成杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被一至三个R^z基团取代;

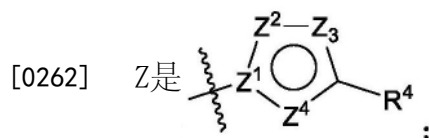
[0258] 每个R^z基团独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤

代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、卤代杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、 $N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5S(O)R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 和 $S(O)_2R^5$;

[0259] 每个 R^5 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、和杂环烷基烷基,其中两个 R^5 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被一至三个 R^X 基团取代;并且

[0260] Z是可以任选地被取代的单环杂芳基。

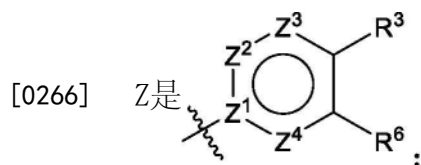
[0261] 实施例84:如实施例83所述的方法,其中:



[0263] Z^1 选自C和N;并且

[0264] Z^2 、 Z^3 和 Z^4 独立地选自N、O、S和CH,其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个选自N、O和S。

[0265] 实施例85:如实施例83所述的方法,其中:



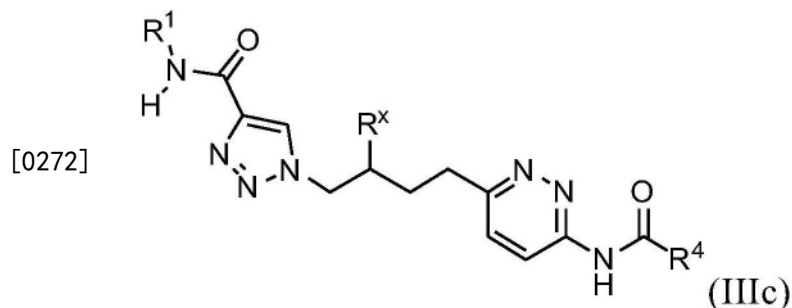
[0267] Z^1 是C;

[0268] Z^2 选自N和CH;

[0269] Z^3 和 Z^4 独立地选自N和CH,其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个是N;并且

[0270] R^6 选自烷基、氰基、环烷基、H、卤代、卤代烷基和杂环烷基,其中 R^3 和 R^6 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被一至三个 R^Z 基团取代。

[0271] 实施例86:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括具有式IIIc的化合物:



[0273] 或其盐,其中:

[0274] R^X 选自氟和H;

[0275] R^1 选自烯基、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳

基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基,其中 R^1 可以任选地被一至三个 R^Z 基团取代;

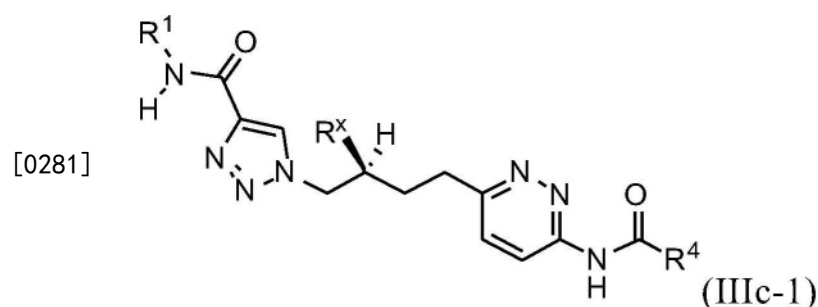
[0276] 每个 R^4 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中 R^4 可以任选地被一至三个 R^Z 基团取代;

[0277] 每个 R^Z 基团独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、 $N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5S(O)R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 和 $S(O)_2R^5$;并且

[0278] 每个 R^5 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、和杂环烷基烷基,其中两个 R^5 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被一至三个 R^X 基团取代。

[0279] 实施例87:如实施例86所述的方法,其中 R^1 是甲基。

[0280] 实施例88:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括具有式IIIc-1的化合物:



[0282] 或其盐,其中:

[0283] R^X 选自氟和H;

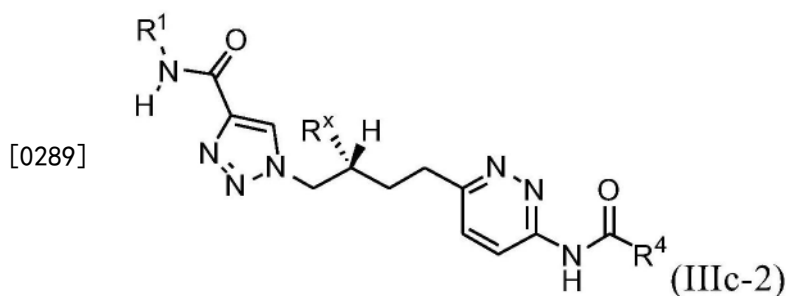
[0284] R^1 选自烯基、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基,其中 R^1 可以任选地被一至三个 R^Z 基团取代;

[0285] 每个 R^4 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中 R^4 可以任选地被一至三个 R^Z 基团取代;

[0286] 每个 R^Z 基团独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、 $N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5S(O)R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 和 $S(O)_2R^5$;并且

[0287] 每个 R^5 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、和杂环烷基烷基,其中两个 R^5 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被一至三个 R^X 基团取代。

[0288] 实施例89:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括具有式IIIc-2的化合物:



[0290] 或其盐,其中:

[0291] R^X 选自氟和H;

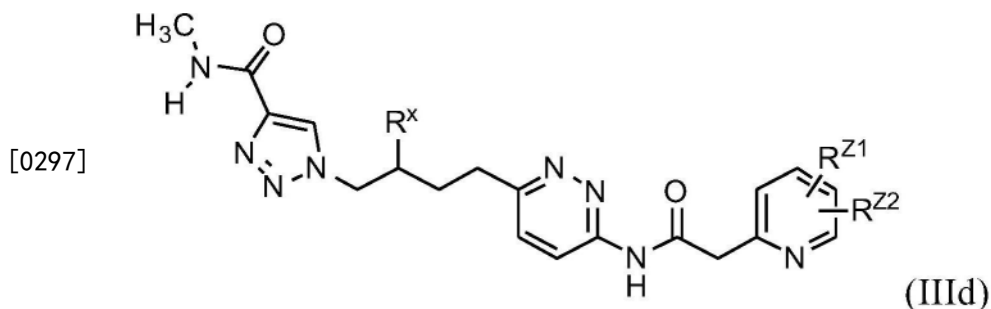
[0292] R^1 选自烯基、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基,其中 R^1 可以任选地被一至三个 R^Z 基团取代;

[0293] 每个 R^4 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中 R^4 可以任选地被一至三个 R^Z 基团取代;

[0294] 每个 R^Z 基团独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羧基、氧代、 $N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5S(O)R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 和 $S(O)_2R^5$ ；并且

[0295] 每个 R^5 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、和杂环烷基烷基，其中两个 R^5 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环，其可以任选地被一至三个 R^X 基团取代。

[0296] 实施例90：如实施例48所述的方法，其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括具有式IIIId的化合物：



[0298] 或其盐，其中：

[0299] R^X 选自氟和H；

[0300] R^{Z1} 和 R^{Z2} 中的每一个独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤

代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、卤代杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基和氧代。








[0301] 实施例91:如实施例90所述的方法,其中:

[0302] R^X 选自氟和H;并且

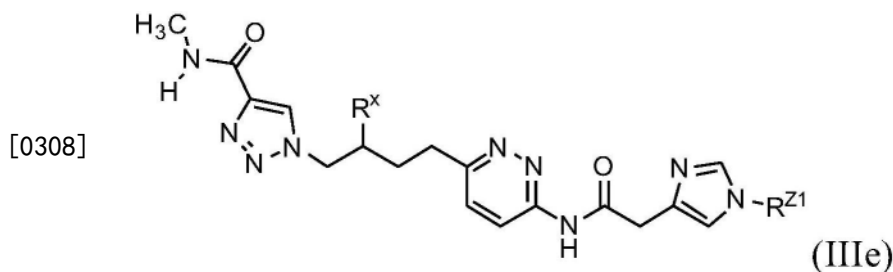
[0303] R^{Z1} 和 R^{Z2} 中的每一个独立地选自烷基、环烷基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代烷氧基、卤代烷氧基芳基、卤代烷基、卤代环烷基氧基、杂环烷基和杂环烷基氧基。

[0304] 实施例92:如实施例90所述的方法,其中:

[0305] R^X 选自氟和H;并且

[0306] R^{Z1} 和 R^{Z2} 中的每一个独立地选自H、, , , , , , , , , 和 。

[0307] 实施例93:如实施例48所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂包括具有式IIIe的化合物:



[0309] 或其盐,其中:

[0310] R^x 选自氟和H:

[0311] R^{21} 选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、

卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、卤代杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基和氧代。

[0312] 实施例94:如实施例48-50和52-93中任一项所述的方法,其中所述一种或多种谷胱甘肽降低剂仅包括一种GLS-1抑制剂。

[0313] 以下提供了本披露的示例性实施例。

[0314] 实施例M-1:一种治疗受试者的癌症的方法,所述受试者的癌细胞表达低水平的天冬酰胺合成酶(ASNS),通过免疫组织化学染色的组织病理学分数(H分数)以小于或等于100所定义,所述方法包括向所述受试者施用谷氨酰胺酶-1(GLS-1)抑制剂。

[0315] 实施例M-2:一种治疗患有需要治疗的癌症或肿瘤的受试者的方法,所述方法包括:

[0316] (a) 确定所述受试者的所述癌症或肿瘤中ASNS的浓度或表达;和

[0317] (b) 如果通过免疫组织化学染色将ASNS的水平定量为H分数小于或等于100,则向所述受试者施用谷氨酰胺酶-1(GLS-1)抑制剂。

[0318] 实施例M-3:如实施例M-2所述的方法,其中所述肿瘤是癌性的。

[0319] 实施例M-4:如实施例M-1或实施例M-3所述的方法,其中所述癌症是:膀胱癌、骨髓癌、乳腺癌、中枢神经系统癌、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、胃系统癌、头颈癌、肾癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、肌肉癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、甲状腺癌或其变异体。

[0320] 实施例M-5:如实施例M-4所述的方法,其中所述癌症是卵巢癌、皮肤癌、肝癌、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、头颈癌或淋巴瘤。

[0321] 实施例M-6:如实施例M-4所述的方法,其中所述癌症是卵巢癌。

[0322] 实施例M-7:如实施例M-6所述的方法,其中所述卵巢癌是高分级浆液性卵巢癌(HGSOC)。

[0323] 实施例M-8:如实施例M-7所述的方法,其中所述卵巢癌是不可切除或复发性HGSOC。

[0324] 实施例M-9:如实施例M-1或实施例M-2所述的方法,其中所述GLS-1抑制剂是GLS-1的选择性抑制剂。

[0325] 实施例M-10:如实施例M-1或实施例M-2所述的方法,其中所述GLS-1抑制剂与来自两种单体的Leu321、Phe322、Leu323和Tyr394附近存在的结合口袋中的GLS-1二聚体的溶剂暴露区域上的变构口袋结合。

[0326] 实施例M-11:如实施例M-1或实施例M-2所述的方法,其中所述GLS-1抑制剂选自表1所提供的化合物列表。

[0327] 实施例M-12:如实施例M-1或实施例M-2所述的方法,其中所述GLS-1抑制剂是化合物1或化合物2。

[0328] 实施例M-13:如权利要求实施例M-1或实施例M-2所述的方法,其中所述受试者是人。

[0329] 实施例M-14:如权利要求实施例M-1或实施例M-3所述的方法,所述方法进一步包括施用另一种药学活性化合物。

[0330] 实施例M-15:如权利要求实施例M-14所述的方法,其中所述另一种药学活性化合物是抗癌剂。

[0331] 实施例M-16:如权利要求实施例M-15所述的方法,其中所述抗癌剂选自铂基药剂、紫杉烷基药剂、免疫疗法、免疫肿瘤疗法和靶向疗法。

[0332] 实施例M-17:如权利要求实施例M-15所述的方法,其中所述靶向疗法是MEK激酶、HSP90、CDK4或mTOR途径的抑制剂。

[0333] 实施例M-18:如权利要求实施例M-1或实施例M-3所述的方法,其中所述方法进一步包括施用癌症治疗的非化学方法。

[0334] 实施例M-19:如实施例M-18所述的方法,其中所述方法进一步包括施用放射疗法。

[0335] 实施例M-20:如实施例M-18所述的方法,其中所述方法进一步包括施用手术、热消融疗法、聚焦超声疗法、冷冻疗法或其任何组合。

[0336] 本文还提供了GLS-1抑制剂或抑制谷胱甘肽产生的化合物,其用于治疗受试者中需要治疗的障碍(例如肿瘤或癌症)的药物,在所述受试者的肿瘤或癌细胞中,ASNS的浓度或表达水平低。在一个实施例中,所述肿瘤是癌性的,并且所述受试者的肿瘤中ASNS的浓度或表达水平低。

[0337] 癌症可以是下面提供的多种类型癌症中的任何一种。在一个实施例中,癌症是卵巢癌、皮肤癌、肝癌、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、头颈癌或淋巴瘤。在另一个实施例中,癌症是卵巢癌,例如HGSOC、上皮、生殖细胞肿瘤和低恶性潜能肿瘤。

[0338] 本文还提供了GLS-1抑制剂或抑制谷胱甘肽产生的化合物,其用于治疗受试者中需要治疗的障碍,在所述受试者的肿瘤或癌细胞中,ASNS的浓度或表达水平低。

[0339] 本文还提供了GLS-1抑制剂或抑制谷胱甘肽产生的化合物,其用于制造治疗受试者中需要治疗的障碍的药物,在所述受试者的肿瘤或癌细胞中,ASNS的浓度或表达水平低。

[0340] 在某些实施例中,障碍是癌症。癌症可以是现在已知或以后发现的任何癌症,包括但不限于急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、肾上腺皮质癌、艾滋病相关癌症(卡波西肉瘤和淋巴瘤)、肛门癌、阑尾癌、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、基底细胞癌、胆管癌(包括肝外)、膀胱癌、骨癌(包括骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、脑肿瘤(诸如星形细胞瘤、脑和脊髓肿瘤、脑干胶质细胞瘤、中枢神经系统非典型畸胎样/横纹肌样瘤、中枢神经系统胚胎性肿瘤、颅咽管瘤、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、髓上皮瘤、中级分化的松质实质肿瘤、幕上原始神经外胚层肿瘤和松果体母细胞瘤)、乳腺癌、支气管癌、伯基特淋巴瘤、基底细胞癌、胆管癌(包括肝外)、膀胱癌、骨癌(包括骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、类癌瘤、原发灶不明的转移癌、中枢神经系统(诸如非典型畸胎样/横纹肌样瘤、胚胎性肿瘤和淋巴瘤)、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性骨髓增殖性疾病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、原发性皮肤的T细胞淋巴瘤(蕈样真菌病和塞加里综合症)、胆管、胆汁(肝外)、导管原位癌(DCIS)、胚胎性肿瘤(中枢神经系统)、子宫内膜癌、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、食管癌、鼻腔神经胶质瘤、尤文肉瘤家族肿瘤、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、肝外胆管癌、眼癌(如眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤)、骨纤维组织细胞瘤(包括恶性骨肉瘤)胆囊癌症、胃部(胃)癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质肿瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤(颅外、外阴、卵巢)、妊娠滋养细胞肿瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌症、肝细胞(肝)癌、组织细胞增多症、朗格汉斯细胞、霍

奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞肿瘤(内分泌、胰腺)、卡波西肉瘤、肾脏(包括肾细胞)、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、喉癌、白血病(包括急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性粒细胞性白血病(CML)、毛细胞)、唇癌和口腔癌、肝癌(原发)、小叶原位癌(LCIS)、肺癌(非小细胞和小细胞)、淋巴瘤(艾滋病相关、伯基特)、皮肤的T细胞(蕈样真菌病和塞加里综合征)、霍奇金、非霍奇金、原发性中枢神经系统(CNS)、巨球蛋白血症、瓦尔登斯特伦病、男性乳癌、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、成神经管细胞瘤、髓上皮瘤、黑色素瘤(包括眼内(眼))、梅克尔细胞癌、间皮瘤(恶性)、具隐匿性原发灶的转移性鳞状颈癌、涉及NUT基因的中线道癌、嘴癌、多发性内分泌腺瘤、多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤、蕈样真菌病、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、骨髓性白血病、慢性髓性白血病(CML)、髓性白血病、急性髓性白血病(AML)、骨髓瘤和多发性骨髓瘤、骨髓增生性疾病(慢性)、鼻腔及副鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口癌、口腔癌、唇和口咽癌、骨肉瘤和骨恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌(诸如上皮、生殖细胞肿瘤、低恶性潜能肿瘤和高分级浆液性卵巢癌)、胰腺癌(包括胰岛细胞肿瘤)、乳头瘤样增生、副神经节瘤、副鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、鼻咽癌、嗜铬细胞瘤、中级分化的松质实质肿瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体肿瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、妊娠期乳腺癌、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞(肾脏)癌、肾盂和输尿管癌、移行细胞癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤(如尤文肉瘤家族肿瘤、卡波西、软组织、子宫肿瘤)、塞加里综合征、皮肤癌(诸如黑色素瘤、梅克尔细胞癌、非黑色素瘤)、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、具隐匿性原发灶的鳞状颈癌、转移性胃(胃部)癌、幕上原始神经外胚层肿瘤、T细胞淋巴瘤(皮肤的、蕈样真菌病和塞加里综合征)、睾丸癌、咽喉癌、胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管的移行细胞癌、滋养细胞肿瘤(妊娠)、未知原发灶的、童年异常癌症、输尿管和肾盂癌、移行细胞癌、尿道癌症、子宫癌、子宫内膜肉瘤、子宫肉瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和威尔姆氏瘤、或其变异体。

[0341] 在某些实施例中,癌症是卵巢癌、皮肤癌、肝癌、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、头颈癌、淋巴瘤、或其变异体。

[0342] 在某些实施例中,癌症是卵巢癌。

[0343] 在某些实施例中,癌症是高分级浆液性卵巢癌(HGSOC)。

[0344] 在某些实施例中,癌症是不可切除或复发性HGSOC。

[0345] 在本发明的一些实施例中,本发明包括一种在受试者中治疗肿瘤或癌症的方法,所述受试者的肿瘤或癌细胞表达低水平的ASNS,所述方法包括向所述受试者施用谷氨酰胺酶抑制剂。在一个实施例中,通过免疫组织化学测量的ASNS水平以小于或等于100的H分数定量。癌症可以是以上列出的癌症中的任何一种。在一个实施例中,癌症是卵巢癌、皮肤癌、肝癌、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、头颈癌或淋巴瘤。在另一个实施例中,癌症是卵巢癌,例如高分级浆液性卵巢癌(HGSOC)。在又一个实施例中,癌症是不可切除或复发性HGSOC。

[0346] 如上所提供的,诸位发明人发现表达高水平ASNS的细胞(例如癌细胞或肿瘤细胞)对GLS-1的抑制具有抗性。抑制GLS-1降低谷胱甘肽的稳态水平,从而改变这些细胞的氧化还原平衡。这通过涉及活性氧类(ROS)诱导的DNA损伤的机制抑制细胞生长。天冬酰胺合成

酶或ASNS或天冬氨酸氨连接酶是主要的细胞质酶,它从天冬氨酸产生天冬酰胺,同时将谷氨酰胺转化为谷氨酸。如果通过ASNS的活性和ASNS衍生的谷氨酸产生谷胱甘肽来抵消降低,尝试通过GLS-1抑制剂降低谷氨酸(最终是谷胱甘肽)的细胞水平几乎没有或没有总体效果。

[0347] 为了使细胞(如癌细胞或肿瘤细胞)能够响应使用GLS-1抑制剂(GLS1i)的治疗,ASNS的水平必须低于一定水平。在一个实施例中,通过免疫组织化学定量ASNS的水平并计算为H分数。H分数为0-100(包括端值)或小于或等于100指示对GLS抑制的反应。

[0348] 组织病理学分数或H分数的计算是本领域技术人员已知的。在一个实施例中,例如,使用显微镜和免疫组织化学(IHC)来检测或测量ASNS蛋白在肿瘤细胞中的表达,并由此确定H分数。基于染色强度,例如以0至3+的量表在4个不同水平上对样本进行ASNS蛋白表达评分。

[0349] 如本文所用的,术语“H分数”用于意指肿瘤样本中ASNS表达的免疫组织学分数。为了准确地描述肿瘤的免疫组织化学染色的程度,对于ASNS,捕获肿瘤细胞中每个亚细胞区室中IHC染色的程度,如果有的话。如下进一步所述,将染色的程度或强度分为4个水平,将其指定为从0(无染色)至3+(最高程度或最强染色)的分数。

[0350] 这种算法包括捕获在每个强度水平上染色的肿瘤细胞的百分比。使用半定量强度量表,范围从0(无染色)到3+(最强染色)。所有这些信都用于计算H分数。此分数更能代表切片上整个肿瘤的染色。尽管给定的切片可能共享相同的简单强度分数,但只有10%的细胞被染色的3+情况与超过90%的细胞被染色的3+情况相比存在差异。使用H分数方法很容易发现这种差异。通常使用以下公式计算H分数,以计算正常细胞和肿瘤细胞每个亚细胞区室的染色;H-分数=(0的细胞%)*0+(1+的细胞%)*1+(2+的细胞%)*2+. (3+的细胞%)*3。因此,此分数会产生范围从0到300的连续变量。H分数0-100会被视为1+,H分数101-200会被评为2+,而H分数201-300会被评为3+。

[0351] 在一些实施例中,如H分数所确定的,肿瘤或癌症表达低水平的ASNS。在一个实施例中,H分数是0-150(包括端值)。在另一个实施例中,H分数小于或等于150。在另一个实施例中,H分数是0-125(包括端值)。在另一个实施例中,H分数小于或等于125。在一些实施例中,H分数是0-100(包括端值)。在一些实施例中,H分数小于或等于100。在一些实施例中,H分数小于100。

[0352] 在一些实施例中,H分数小于或等于95。在一些实施例中,H分数小于或等于90。在一些实施例中,H分数小于或等于85。在一些实施例中,H分数小于或等于80。在一些实施例中,H分数小于或等于75。在一些实施例中,H分数小于或等于70。在一些实施例中,H分数小于或等于65。在一些实施例中,H分数小于或等于60。在一些实施例中,H分数小于或等于55。在一些实施例中,H分数小于或等于50。在一些实施例中,H分数小于或等于45。在一些实施例中,H分数小于或等于40。在一些实施例中,H分数小于或等于35。在一些实施例中,H分数小于或等于30。在一些实施例中,H分数小于或等于25。在一些实施例中,H分数小于或等于20。在一些实施例中,H分数小于或等于15。在一些实施例中,H分数小于或等于10。

[0353] 在某些实施例中,GLS1i是GLS-1的选择性抑制剂。

[0354] 在某些实施例中,GLS1i与来自两种单体的Leu321、Phe322、Leu323和Tyr394附近存在的结合口袋中的GLS-1二聚体的溶剂暴露区域上的变构口袋结合。

[0355] 在某些实施例中, GLS1i是化合物1。在某些实施例中, GLS1i是化合物2。在某些实施例中, GLS-1抑制剂选自下表1中提供的化合物列表。在某些实施例中, 该化合物选自表1中提供的化合物或其盐或多晶型物的任何组合。例如, 在某些实施例中, GLS1i选自表1中提供的化合物或其盐或多晶型物中的任何两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、无或十种。

[0356] 在某些实施例中, 受试者是人。

[0357] 在某些实施例中, 本文披露的方法进一步包括施用另一种药学活性化合物。在某些实施例中, 待治疗的障碍是癌症, 并且另一种药学活性化合物是抗癌剂。在某些实施例中, 抗癌剂选自铂基药剂、紫杉烷基药剂、免疫疗法、免疫- $\alpha\alpha$ 靶向疗法。在某些实施例中, 靶向疗法是MEK激酶、HSP90、CDK4或mTOR途径的抑制剂。

[0358] 在某些实施例中, 本文披露的方法进一步包括施用癌症治疗的非化学方法。在某些实施例中, 该方法进一步包括施用放射疗法。在某些实施例中, 该方法进一步包括施用手术、热消融疗法、聚焦超声疗法、冷冻疗法、或其任何组合。

[0359] 在某些实施例中, 本文披露的方法包括以包含药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物的形式施用活性剂(例如, 抑制谷胱甘肽产生的化合物, 谷氨酰胺酶-1抑制剂或选择性GLS1i)。在某些实施例中, 该药物组合物被配制用于口服施用。在某些实施例中, 该药物组合物被配制成片剂或胶囊。在某些实施例中, 该药物组合物被配制用于肠胃外施用。

[0360] 还提供了实施例(其中本文披露的任何实施例可以与这些实施例中的任何一个或多个组合以形成一种或一类新的化合物, 或包含该化合物的药物组合物, 或使用该化合物的使用方法, 前提是该组合不互相排斥)。例如, 组合实施例(其中受试者是人, 并且需要治疗的障碍是癌症)是有效的, 因为所述限制不是互相排斥的。

[0361] 缩写与定义

[0362] 为了有助于对本披露的理解, 如本文所用的大量术语和缩写定义如下:

[0363] 当介绍本披露或其一个或多个优选实施例的要素时, 冠词“一个/一种”、“该”和“所述”旨在意指存在这些要素中的一个或多个。术语“包括”、“包含”和“具有”旨在是包含性的, 并且意指可能存在除所列元素之外的其他元素。

[0364] 当术语“和/或”在两个或更多个项目的清单中使用, 意指所列出项目中的任何一项可以单独采用, 或与所列出项目中的任何一项或多项组合采用。例如, 表述“A和/或B”旨在意指A和B中的任一者或两者, 即, 单独的A、单独的B, 或者A与B组合。表述“A、B和/或C”旨在意指单独的A、单独的B、单独的C、A与B组合、A与C组合、B与C组合、或者A、B与C组合。

[0365] 当披露数值范围以及使用记法“从 n_1 ……至 n_2 ”或“在 n_1 ……和 n_2 之间”时, 其中 n_1 和 n_2 是数字, 则除非另外指明, 否则这种记法旨在包括这些数字本身以及它们之间的范围。该范围可以是在这些端值之间的完整或连续范围, 并且包括这些端值。举例来说, 范围“2至6个碳”旨在包括两个、三个、四个、五个和六个碳, 因为碳是以整数单位出现的。举例来说, 将范围“ $1\mu\text{M}$ 至 $3\mu\text{M}$ (微摩尔)”(旨在包括 $1\mu\text{M}$ 、 $3\mu\text{M}$, 以及这两者之间的所有数)与许多有效数字(例如, $1.255\mu\text{M}$ 、 $2.1\mu\text{M}$ 、 $2.9999\mu\text{M}$ 等)进行比较。

[0366] 如本文所用的关于数值x的术语“约”意指

[0367] $x \pm 10\%$ 。

[0368] 如本文所用的, 术语“疾病”旨在为一般同义的, 并且可以与术语“障碍”、“症状”和

“病症”(如在医学病症中)互换使用,因为所有这些都反映了人体或动物体的或者损害了其正常功能的部分之一的异常情况,典型地表现为区别的体征和症状,并且使人或动物有减少的寿命期限或生活质量。

[0369] 术语“组合疗法”意指施用两种或更多种治疗剂来治疗本披露中所述的治疗的病症或障碍。这种施用包括以基本上同时的方式(诸如以具有固定比例的活性成分的单个胶囊或者以每种活性成分的多个单独胶囊)共同施用这些治疗剂。此外,这种施用还包括以顺序方式使用每种类型的治疗剂。在任一情况下,治疗方案将在治疗本文所述的病症或障碍中提供药物组合的有益作用。

[0370] 本文中可互换使用的术语“GLS-1抑制剂”和“GLS1i”是指显示出相对于GLS-1活性的 IC_{50} 不多于约100 μM 和更典型地不多于约50 μM 的化合物,如下文一般性描述的GLS-1酶测定中测量的。 IC_{50} 是减少酶(如GLS-1)的活性至最大水平的一半的抑制剂的浓度。已经发现本文披露的某些化合物显示出针对GLS-1的抑制。在某些实施例中,化合物将显示出关于GLS-1的不多于约10 μM 的 IC_{50} ;在另外的实施例中,化合物将显示出关于GLS-1的不多于约5 μM 的 IC_{50} ;在又另外的实施例中,化合物将显示出关于GLS-1的不多于约1 μM 的 IC_{50} ;在又另外的实施例中,化合物将显示出关于GLS-1的不多于约200nM的 IC_{50} ,如文中所述的GLS-1酶法测定中测量的。

[0371] 术语“对GLS-1具有选择性的抑制剂”和“GLS-1的选择性抑制剂”在本文中可以互换使用,并且是指在任何本领域技术人员已知用以测量酶活性的测定中测得对GLS-1的选择性约为对GLS-2的选择性100倍的抑制剂。这种测定的一个实例包括但不限于以下所述的GLS-1酶测定(GLS-1酶活性测定)。

[0372] 本文使用的术语“谷胱甘肽降低剂”是指降低谷胱甘肽水平的化合物。在某些实施例中,谷胱甘肽降低剂抑制氨基酸或谷胱甘肽转运。在某些实施例中,谷胱甘肽降低剂抑制氨基酸或谷胱甘肽活性。在某些实施例中,化合物是谷氨酰胺酶抑制剂。在某些实施例中,谷胱甘肽降低剂是GLS-1抑制剂。

[0373] 短语“治疗有效的”旨在限制在疾病或障碍的治疗中或对临床终点产生效果使用的活性成分的量。

[0374] 术语“治疗上可接受的”是指适用于与患者组织接触而不产生过度毒性、刺激和过敏反应的化合物(或盐、前药、互变异构体、两性离子形式等),这些化合物与合理受益/风险比相称,且对于其预定用途是有效的。

[0375] 如本文所用的,提及“治疗”患者旨在包括防范、预防、减弱、改善和治疗。治疗还可包括预防疾病。疾病的预防可涉及完全免受疾病,例如像在预防病原体感染的情况下,或可涉及疾病进展的预防。例如,疾病的预防可不意指完全圈定任何水平的与疾病相关的任何效果,而是可将疾病的症状预防至临床上显著的或可检测的水平。疾病的预防也可意指将疾病的进展预防至疾病的更晚阶段。

[0376] 术语“受试者”和“患者”在本文可互换使用,以表示包括人在内的所有哺乳动物。受试者的实例包括但不限于人、猴、狗、猫、马、牛、山羊、绵羊、猪和兔。在一个实施例中,患者是人。

[0377] 术语“感染疾病或障碍”、“罹患疾病或障碍”和“患有疾病或障碍”在本文中可互换使用,并且是指患有任何疾病、障碍、症状或病症的受试者或患者。使用这些术语中的一种

与使用另一种相比并不意味着障碍严重程度水平的增加或降低。

[0378] 本文单独或组合所用的术语“酰基”是指附接到烯基、烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环或任何其他部分的羰基,其中附接到羰基的原子是碳。“乙酰基”基团是指 $-C(O)CH_3$ 基团。“烷基羰基”或“烷酰基”基团是指通过羰基基团附接到母体分子部分的烷基基团。此类基团的实例包括甲基羰基和乙基羰基。酰基基团的实例包括甲酰基、烷酰基和芳酰基。

[0379] 本文单独或组合所用的术语“烯基”是指具有一个或多个双键并且含有2至20个碳原子的直链或支链烃基。在某些实施例中,烯基将包含2至6个碳原子。术语“亚烯基”是指附接在两个或更多个位置的碳-碳双键系统,诸如亚乙烯基 $[-CH=CH-]$, $[-C::C-]$ 。合适的烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基等。除非另外指明,否则术语“烯基”可包括“亚烯基”基团。

[0380] 本文单独或组合所用的术语“烷氧基”是指烷基醚基,其中术语烷基如下定义。合适的烷基醚基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0381] 本文单独或组合所用的术语“烷基”是指含有1至20个碳原子的直链或支链烷基。在某些实施例中,烷基将包含1至10个碳原子。在另外的实施例中,烷基将包含1至6个碳原子。烷基基团可如本文定义任选地被取代。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基、壬基等。本文单独或组合所用的术语“亚烷基”是指衍生自附接在两个或更多个位置处的直链或支链饱和烃的饱和脂肪族基团,诸如亚甲基 $(-CH_2-)$ 。除非另外指明,否则术语“烷基”可包括“亚烷基”基团。

[0382] 本文单独或组合所用的术语“烷基氨基”是指通过氨基基团附接到母体分子部分的烷基基团。合适的烷基氨基基团可以是单烷基化或二烷基化的形成基团,诸如N-甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-乙基甲基氨基等。

[0383] 本文单独或组合所用的术语“次烷基”是指这样的烯基基团:其中碳-碳双键的一个碳原子属于该烯基基团所附接的部分。

[0384] 本文单独或组合所用的术语“烷硫基”是指烷基硫醚 $(R-S-)$ 基,其中术语烷基如上定义,并且其中硫可以是单氧化或双氧化的。合适的烷基硫醚基的实例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、甲磺酰基、乙磺酰基等。

[0385] 本文单独或组合所用的术语“炔基”是指具有一个或多个三键并且含有2至20个碳原子的直链或支链烃基。在某些实施例中,炔基包含2至6个碳原子。在另外的实施例中,炔基包含2至4个碳原子。术语“亚炔基”是指附接在两个位置处的碳-碳三键,如亚乙炔基 $(-C:::C-, -C\equiv C-)$ 。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基、羟丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔-1-基、3-甲基丁炔-1-基、己炔-2-基等。除非另外指明,否则术语“炔基”可以包括“亚炔基”基团。

[0386] 本文单独或组合所用的术语“酰氨基”和“氨甲酰基”是指如下所述通过羰基基团附接到母体分子部分上的氨基基团,或反之亦然。本文单独或组合所用的术语“C-酰氨基”是指 $-C(O)N(RR')$ 基团,其中R和R'如本文定义或如通过所指定的具体枚举的“R”基团定义。本文单独或组合所用的术语“N-酰氨基”是指 $RC(O)N(R')$ 基团,其中R和R'是如本文所定义的或如通过所指定的具体枚举的“R”基团定义的。本文单独或组合所用的术语“酰基氨基”包括通过氨基基团附接到母体部分的酰基基团。“酰基氨基”基团的实例为乙酰基氨基

(CH₃C(O)NH-)。

[0387] 本文单独或组合所用的术语“氨基”是指-NRR'，其中R和R'独立地选自下组，该组由以下组成：氢、烷基、酰基、杂烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基，其中的任一者可以本身被任选地取代。此外，R和R'可组合形成杂环烷基，这两个基团中的任一者可任选地被取代。

[0388] 本文单独或组合所用的术语“芳基”意指含有一个、两个或三个环的碳环芳香族系统，其中此类多环的环系统被融合在一起。术语“芳基”包括芳香族基团，诸如苯基、萘基、蒽基和菲基。

[0389] 本文单独或组合所用的术语“芳基烯基”或“芳烯基”是指通过烯基基团附接到母体分子部分的芳基基团。

[0390] 本文单独或组合所用的术语“芳基烷氧基”或“芳烷氧基”是指通过烷氧基基团附接到母体分子部分的芳基基团。

[0391] 本文单独或组合所用的术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指通过烷基基团附接到母体分子部分的芳基基团。

[0392] 本文单独或组合所用的术语“芳基炔基”或“芳炔基”是指通过炔基基团附接到母体分子部分的芳基基团。

[0393] 本文单独或组合所用的术语“芳基烷酰基”或“芳烷酰基(aralkanoyl)”或“芳酰基(aroyl)”是指衍生自经芳基取代的链烷羧酸的酰基如苯甲酰基、萘甲酰基、苯乙酰基、3-苯基丙酰基(氢肉桂酰基)、4-苯基丁酰基、(2-萘基)乙酰基、4-氯氢肉桂酰基等。

[0394] 本文单独或组合所用的术语“芳氧基”是指通过氧基附接到母体分子部分的芳基基团。

[0395] 本文单独或组合所用的术语“苯并(benzo)”和“苯并(benz)”是指衍生自苯的二价基团C₆H₄=。实例包括苯并噻吩和苯并咪唑。

[0396] 本文单独或组合所用的术语“氨基甲酸酯”是指氨基甲酸的酯(-NHCOO-)，它可以从氮端或酸端附接到母体分子部分上，并且可以如本文所定义的任选地被取代。

[0397] 本文单独或组合所用的术语“O-氨甲酰基”是指-OC(O)NRR'基团，其中R和R'如本文所定义。

[0398] 本文单独或组合所用的术语“N-氨甲酰基”是指ROC(O)NR'-基团，其中R和R'如本文所定义。

[0399] 如本文所用的术语“羰基”，在单独使用时包括甲酰基[-C(O)H]，在组合使用时为-C(O)-基团。

[0400] 如本文所用的术语“羧基”是指-C(O)OH或对应的“羧酸根”阴离子，如在羧酸盐中的那种。“O-羧基”基团是指RC(O)O-基团，其中R如本文所定义。“C-羧基”基团是指-C(O)OR基团，其中R如本文所定义。

[0401] 本文单独或组合所用的术语“氰基”是指-CN。

[0402] 本文单独或组合所用的术语“环烷基”或替代性地“碳环”是指饱和或部分饱和的单环、二环或三环烷基基团，其中每个环部分含有从3个至12个碳原子环成员，并且可以任选地为如本文所定义的任选地被取代的苯并稠合环系。在某些实施例中，环烷基将包含5至7个碳原子。此类环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、四氢萘

基、茛满基、八氢萘基、2,3-二氢-1H-茛基、金刚烷基等。本文所用的“二环”和“三环”旨在包括两种稠合环系,诸如十氢萘、八氢萘以及多环(多中心)饱和或部分不饱和类型。一般来讲,后一种类型的异构体通过以下来例示:二环[1,1,1]戊烷、樟脑、金刚烷和二环[3,2,1]辛烷。

[0403] 本文单独或组合所用的术语“酯”是指对在碳原子处连接的两个部分进行桥接的羧基基团。

[0404] 本文单独或组合所用的术语“醚”是指对在碳原子处连接的两个部分进行桥接的氧基基团。

[0405] 本文单独或组合所用的术语“卤基”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0406] 本文单独或组合所用的术语“卤代烷氧基”是指通过氧原子附接到母体分子部分的卤代烷基基团。

[0407] 本文单独或组合所用的术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢被卤素代替的具有如上定义的含意的烷基。确切地包括的是单卤代烷基、双卤代烷基和多卤代烷基。举一个例子,单卤代烷基可在该基团内具有碘、溴、氯或氟原子。二卤代和多卤代烷基可具有两个或更多个相同的卤原子或不同卤基的组合。卤代烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。“卤代亚烷基”是指附接在两个或更多个位置处的卤代烷基基团。实例包括氟亚甲基(-CFH-)、二氟亚甲基(-CF₂-)、氯亚甲基(-CHCl-)等。

[0408] 本文单独或组合所用的术语“杂烷基”是指稳定的直链烃或支链烃、或环状烃基团、或其组合,其为完全饱和的或含有从1至3个不饱和度,其由所述数量的碳原子和从一至三个选自下组的杂原子组成,该组由以下各项组成:O、N和S,并且其中可以将氮和硫原子任选地氧化并且可以将氮杂原子任选地季铵化。一个或多个杂原子O、N和S可以放置在杂烷基基团的任意内部位置。最多两个杂原子可以是连续的,诸如-CH₂-NH-OCH₃。

[0409] 本文单独或组合所用的术语“杂芳基”是指3至15元不饱和的杂单环,或稠合的单环的、二环的或三环的环系统,其中稠环中至少一个是芳香族的,其含有至少一个选自下组的原子,该组由以下各项组成:O、S和N。在某些实施例中,杂芳基将包含从5至7个碳原子。该术语还包括稠合的多环基团,其中杂环与芳基环稠合,其中杂芳基环与其他杂芳基环稠合,其中杂芳基环与杂环烷基环稠合,或其中杂芳基环与环烷基环稠合。杂芳基基团的实例包括吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、吡喃基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、吡唑基、苯并三唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并吡喃基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、四唑并哒嗪基、四氢异喹啉基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基等。示例性三环杂环基团包括呋唑基、苯并吡啶基、菲咯啉基、二苯并呋喃基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0410] 本文单独或组合所用的术语“杂环烷基”和可互换地“杂环”各自是指含有至少一个杂原子作为环成员的饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的单环的、二环的或三环的杂环基团,其中每个杂原子可以独立地选自下组,该组由以下各项组成:氮、氧、和硫。在某些实施例中,杂环烷基将包含从1至4个杂原子作为环成员。在另外的实施例中,该杂环烷基包

括从1至2个杂原子作为环成员。在某些实施例中,该杂环烷基在每个环中包括从3至8个环成员。在另外的实施例中,该杂环烷基在每个环中包括从3至7个环成员。在又另外的实施例中,该杂环烷基在每个环中包括从5至6个环成员。“杂环烷基”和“杂环”旨在包括砜、亚砜、具有叔氮环成员的N-氧化物,以及碳环稠合环系和苯并稠合环系;此外,这两个术语还包括其中杂环与如本文定义的芳基基团或另外的杂环基团稠合的体系。杂环基团的实例包括吡丙啶基、氮杂环丁烷基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯、二氢异吲哚基、二氢异喹啉基、二氢噌啉基、二氢苯并二噁英基、二氢[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、苯并噻唑基、二氢吲哚基、二氢吡啶基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、异二氢吲哚基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢吡啶基、哌啶基、硫代吗啉基等。除非明确地禁止,否则杂环基团可任选地被取代。

[0411] 本文单独或组合所用的术语“胼基”是指由单键接合的两个氨基基团,即-N-N-。

[0412] 本文单独或组合所用的术语“羟基”是指-OH。

[0413] 本文单独或组合所用的术语“羟烷基”是指通过烷基基团附接到母体分子部分的羟基基团。

[0414] 本文单独或组合所用的术语“亚氨基”是指=N-。

[0415] 本文单独或组合所用的术语“亚氨基羟基”是指=N(OH)和=N-O-。

[0416] 短语“在主链中”是指从基团到具有本文披露的式中任一项的化合物的附接点开始的碳原子的最长连续链或相邻链。

[0417] 术语“异氰酸基”是指-NCO基团。

[0418] 术语“异硫氰酸基”是指-NCS基团。

[0419] 短语“原子的线性链”是指原子的最长直链,这些原子独立地选自碳、氮、氧和硫。

[0420] 在没有另外明确定义的情况下,本文单独或组合所用的术语“低级”意指含有从1个至6个碳原子,并且包括6个碳原子。

[0421] 本文单独或组合所用的术语“低级芳基”意指苯基或萘基,其中任一者可如所提供那样任选地被取代。

[0422] 本文单独或组合所用的术语“低级杂芳基”意指1) 包含五个或六个环成员的单环杂芳基,这些环成员中的一个和四个成员之间可以是选自下组的杂原子,该组由以下各项组成:O、S和N;或2) 二环杂芳基,其中每个稠环包含五个或六个环成员,这些环成员之间包含一至四个选自下组的杂原子,该组由以下各项组成:O、S和N。

[0423] 本文单独或组合所用的术语“低级环烷基”意指具有介于三个与六个之间的环成员的单环环烷基。低级环烷基可以是不饱和的。低级环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0424] 本文单独或组合所用的术语“低级杂环烷基”意指具有三个和六个环成员之间的单环杂环烷基,这些环成员中的一个和四个之间可以是选自下组的杂原子,该组由以下各项组成:O、S和N。低级杂环烷基的实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基。低级杂环烷基可以是不饱和的。

[0425] 本文单独或组合所用的术语“低级氨基”是指-NRR',其中R和R'独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、低级烷基、以及低级杂烷基,这些基团中的任何基团可以被任选地取代。此外,低级氨基基团的R和R'可以结合形成五元或六元杂环烷基,其中任一者都可

以任选地被取代。

[0426] 本文单独或组合所用的术语“巯基”是指RS-基团,其中R如本文所定义。

[0427] 本文单独或组合所用的术语“硝基”是指-NO₂。

[0428] 本文单独或组合所用的术语“氧基”或“氧杂”是指-O-。

[0429] 本文单独或组合所用的术语“氧代基”是指=O。

[0430] 术语“全卤代烷氧基”是指其中所有氢原子都被卤素原子替代的烷氧基基团。

[0431] 本文单独或组合所用的术语“全卤代烷基”是指其中所有氢原子都被卤素原子替代的烷基基团。

[0432] 本文单独或组合所用的术语“磺酸”是指-SO₃H基团并且其阴离子作为磺酸用于盐形成中。

[0433] 本文单独或组合所用的术语“氢硫基”是指-S-。

[0434] 本文单独或组合所用的术语“亚磺酰基”是指

[0435] -S(O)-。

[0436] 本文单独或组合所用的术语“磺酰基”是指-S(O)₂-。

[0437] 术语“N-磺酰氨基”是指RS(=O)₂NR'-基团,其中R和R'如本文所定义。

[0438] 术语“S-磺酰氨基”是指-S(=O)₂NRR'-基团,其中R和R'如本文所定义。

[0439] 本文单独或组合所用的术语“硫杂”和“硫代”是指-S-基团或其中氧被硫替代的醚。硫代基团的氧化衍生物(即亚磺酰基和磺酰基)被包括在硫杂和硫代的定义中。

[0440] 本文单独或组合所用的术语“硫醇”是指-SH基团。

[0441] 本文的术语“硫代羰基”在单独使用时包括硫代甲酰基-C(S)H,并且在组合使用时是-C(S)-基团。

[0442] 术语“N-硫代氨甲酰基”是指ROC(S)NR'-基团,其中R和R'是如本文所定义的。

[0443] 术语“O-硫代氨甲酰基”是指-OC(S)NRR'-基团,其中R和R'是如本文所定义的。

[0444] 术语“硫氰基”是指-CNS基团。

[0445] 术语“三卤代甲磺酰氨基”是指X₃CS(O)₂NR-基团,其中X是卤素并且R如本文定义。

[0446] 术语“三卤代甲磺酰基”是指X₃CS(O)₂-基团,其中X是卤素。

[0447] 术语“三卤甲氧基”是指X₃CO-基团,其中X是卤素。

[0448] 本文单独或组合所用的术语“三取代的甲硅烷基”是指硅酮基团,该基团在其三个自由价处被本文的在取代的氨基定义下所列举的基团取代。实例包括三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基等。

[0449] 本文的任何定义都可与任何其他定义结合使用,来描述复合结构基团。按照惯例,任何此类定义的尾随元素是附接到母体部分的元素。例如,复合基团烷基酰氨基表示通过酰氨基基团附接到母体分子的烷基基团,并且术语烷氧基烷基表示通过烷基基团附接到母体分子的烷氧基基团。

[0450] 当基团被定义为“无”时,意指该基团是不存在的。

[0451] 术语“任选地被取代的”意指前述基团可被取代或不被取代。如果被取代,则“任选地被取代的”基团的取代基可以包括但不限于独立地选自下列多组或具体指定的一系列多组(单独的或组合的)的一种或多种取代基:低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级酰基、低级杂烷基、低级杂环烷基、低级卤代烷基、低级卤烯基、低级卤炔基、低级全卤代烷基、低级全

卤烷氧基、低级环烷基、苯基、芳基、芳氧基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、氧代基、低级酰氧基、羰基、羧基、低级烷基羰基、低级羧酸酯、低级甲酰氨基、氰基、氢、卤素、羟基、氨基、低级烷基氨基、芳基氨基、酰氨基、硝基、硫醇、低级烷硫基、低级卤代烷硫基、低级全卤烷硫基、芳硫基、磺酸酯、磺酸、三取代的甲硅烷基、 N_3 、SH、 SCH_3 、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2CH_3 、 CO_2H 、吡啶基、噻吩、呋喃基、低级氨基甲酸酯和低级脲。可以将两个取代基接合在一起,以形成稠合的五元、六元或七元的由零个至三个杂原子组成的碳环或杂环,例如形成亚甲基二氧基或亚乙基二氧基。任选地被取代的基团可以是未取代的(例如, $-CH_2CH_3$)、完全取代的(例如, $-CF_2CF_3$)、单取代的(例如, $-CH_2CH_2F$)或在完全取代和单取代之间的一定水平的取代(例如, $-CH_2CF_3$)。在列举取代基而未定性为取代的情况下,涵盖取代形式和未取代形式这两者。在取代基被定性为“取代的”情况下,明确地意指取代形式。此外,针对具体部分的不同组的任选取代基可按需进行定义;在这些情况下,任选的取代将如定义那样,通常紧跟着短语“任选地被……取代”。

[0452] 除非另有定义,术语R或术语R',独自出现并且没有数字指定的情况下,是指选自下组的部分,该组由以下各项组成:氢、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基,其中的任一者可以任选地被取代。应当理解,此类R基团和R'基团如本文所定义的任选地被取代。无论R基团是否具有数字指定,应当理解的是,每个R基团(该R基团包括R, R'和 R_n ,其中 $n = (1, 2, 3, \dots, n)$)、每个取代基、以及每个术语就从基团的选择而论是独立于所有其他的。如果任何变量、取代基或术语(例如,芳基、杂环、R等)在式或通用结构中出现不止一次,那么在每次出现时其定义应当独立于在所有其他出现时的定义。本领域的技术人员将进一步认识到,某些基团可附接到母体分子,或者可在从如所写的任一端的元素的链中占据位置。因此,仅以举例的方式,诸如 $-C(O)N(R)-$ 等不对称基团可以在碳或氮处附接到母体部分上。

[0453] 不对称中心存在于本文披露的化合物中。这些中心由符号“R”或“S”指定,具体取决于手性碳原子周围的取代基的构型。应当理解的是本披露涵盖了所有立体化学同分异构形式,这些形式报包括非对映异构体的、对映异构体的、以及差向异构体的形式,连同d-异构体和l-异构体,及其混合物。化合物的单独立体异构体可以用含有手性中心的可商购获得的起始材料合成制备,或者通过制备对映异构体产物的混合物,然后分离(诸如转化成非对映异构体的混合物),然后是分离或重结晶、层析技术、在手性层析柱上直接分离对映异构体,或本领域已知的任何其他适当方法来制备。特定立体化学的起始化合物是可商购获得的,或者可以通过本领域已知的技术来制备和拆分。此外,本文所披露的化合物可以作为几何异构体存在。本披露包括所有的顺式、反式、同义、反义、异侧(E)和同侧(Z)异构体及其适当的混合物。此外,化合物可以作为互变异构体存在;本披露提供了所有互变异构的异构体。此外,本文所披露的化合物可以以非溶剂化物的形式以及药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等的溶剂化物的形式存在。一般来讲,将溶剂化物形式视为等效于非溶剂化物形式。

[0454] 当通过键连接的原子被认为是较大子结构的部分时,术语“键”是指在两个原子或两个部分之间的共价键。除非另外指明,否则键可以是单键、双键或三键。在分子图中的两个原子之间的虚线指示在那个位置处可以存在、也可以不存在另外的键。

[0455] 本文所披露的化合物可以作为治疗上可接受的盐存在。本披露包括以上以盐形式列出的化合物,包括酸加成盐。合适的盐包括与有机酸和无机酸两者形成的盐。此类酸加成

盐通常将是药学上可接受的。然而,药学上不可接受的盐在所考虑的化合物的制备和纯化中可以是有效用的。也可形成碱加成盐,这类盐也是药学上可接受的。有关盐的制备和选择的更完整讨论,请参阅Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use [可药用盐: 特性、选择与用途] (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, 瑞士苏黎世 (Zurich, Switzerland), 2002年)。

[0456] 如本文所用的,术语“治疗上可接受的盐”表示本文所披露的化合物的盐或两性离子形式,它们是水溶性的或油溶性的或可分散的,并且是如本文所定义的治疗上可接受的。这些盐可以在最后分离和纯化化合物期间制备,或通过使游离碱形式的适当化合物与合适的酸反应来单独制备。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、L-抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐(苯磺酸盐)、重硫酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、龙胆酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟乙磺酸盐(羟乙基磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、DL-扁桃酸盐、均三甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、匹伐酸盐、丙酸盐、焦谷氨酸盐、琥珀酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、L-酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐(para-toluenesulfonate, p-tosylate)和十一烷酸盐。另外,可以将本文披露的化合物中的碱性基团用以下各项进行季铵化:甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物;二甲基、二乙基、二丁基和二戊基的硫酸酯;癸基、月桂基、豆蔻基和甾醇基的氯化物、溴化物和碘化物;以及苯甲基和苯乙基的溴化物。可以用来形成治疗上可接受的加成盐的酸的实例包括无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸)和有机酸(诸如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸)。盐还可以通过这些化合物与碱金属或碱土金属离子配位而形成。因此,本披露考虑了本文披露的化合物的钠、钾、镁和钙盐等。

[0457] 碱加成盐可以在化合物最后的分离和纯化过程中制备,通过将羧基与合适的碱如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐、或碳酸氢盐反应,或者与氨或有机伯、仲、叔胺反应。治疗学上可接受盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁、和铝,连同无毒季胺阳离子如铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-二苄羟甲胺、以及N,N'-二苄基乙二胺。可用于形成碱加成盐的其他代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

[0458] 化合物的盐可以通过使适当的游离碱形式的化合物与适当的酸反应来制备。

[0459] 化合物

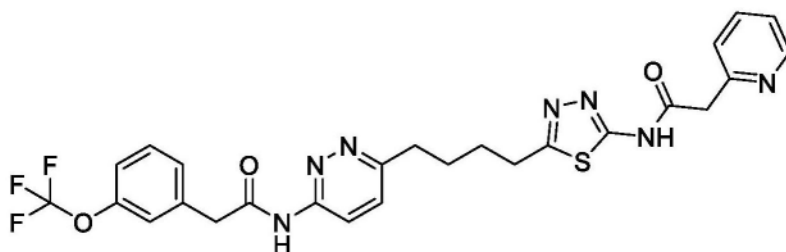
[0460] 本文提供了可用于本发明方法的化合物的实例。在一个实施例中,该化合物是抑制谷胱甘肽产生或活性的化合物。在某些实施例中,该化合物抑制氨基酸或谷胱甘肽转运。在一些实施例中,该化合物是谷氨酰胺酶抑制剂。

[0461] 在某些实施例中,该化合物是GLS-1抑制剂,例如GLS-1的选择性抑制剂。已知GLS-1形成四聚体(PNAS[美国国家科学院院刊]2012,109,7705)。在某些实施例中,GLS1i在两个GLS-1二聚体之间的溶剂暴露区域上占据变构口袋(allosteric pocket)。GLS1i可以例如在来自两种单体的氨基酸Leu 321、Phe322、Leu323和Tyr394附近存在的结合口袋中的GLS-

1二聚体的溶剂暴露区域上的变构口袋中结合GLS-1。不受任何理论的束缚,诸位发明人提出关键相互作用是在疏水簇中进行的,该疏水簇包含来自形成变构口袋的两种单体的Leu321、Phe322、Leu323和Tyr394。谷氨酰胺酶抑制剂(例如GLS1i)的结合在催化位点附近引起剧烈的构象变化,从而使酶失活。

[0462] 抑制GLS-1的化合物是本领域已知的并且在本文中披露。在某些实施例中,该化合物是化合物1,

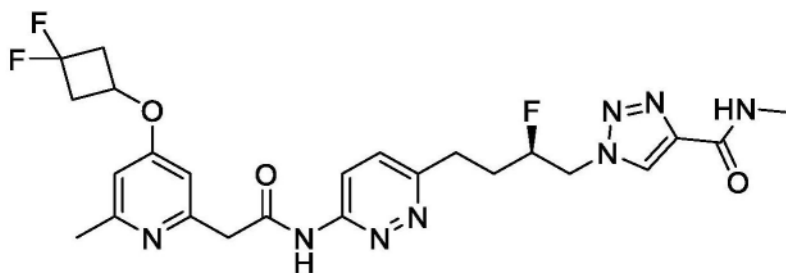
[0463]



[0464] 也称为2-(吡啶-2-基)-N-{5-[4-(6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酰氨基}哒嗪-3-基)丁基]-1,3,4-噻二唑-2-基}乙酰胺(CB-839)。

[0465] 在某些实施例中,该化合物是化合物2,

[0466]



[0467] 也称为(R)-1-(4-(6-(2-(4-(3,3-二氟环丁氧基)-6-甲基吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

[0468] 在某些实施例中,该化合物(及其分子质量)在下表1中提供,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物选自下表1中提供的化合物或其盐或多晶型物的任何组合。例如,在某些实施例中,该化合物选自下表1中提供的化合物或其盐或多晶型物中的任何两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种或十种。

[0469] 表1

[0470]

化合物	MS
(S)-2-羟基-2-苯基-N-(5-(4-(6-(2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺	586
N,N'-(5,5'-(2,2'-硫代双(乙烷-2,1-二基))双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-苯基乙酰胺), 也称为 BPTES	524
2-(吡啶-2-基)-N-{5-[4-(6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酰氨基}哒嗪-3-基)丁基]-1,3,4-噻二唑-2-基}乙酰胺, 也称为 CB-839	587
N,N'-(5,5'-(2,2'-磺酰基双(乙烷-2,1-二基))双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-(吡啶-2-基)乙酰胺)	558
N-甲基-1-{4-[6-(2-{4-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}乙酰氨基)哒嗪-3-基]丁基}-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺	554
1-(2-氟-4-(5-(2-(吡啶-2-基)乙酰氨基)-1,3,4-噻二唑-2-基)丁基)-N-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺	563
1-(2-氟-4-(6-(2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺	480
N-(吡啶-2-基甲基)-5-(3-(6-(2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)吡咯烷-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺	584
(R)-1-(2-氟-4-(6-(2-(4-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺	572
(R)-1-(2-氟-4-(6-(2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺	480
(R)-1-(2-氟-4-(6-(2-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺	494
(R)-1-(4-(6-(2-(4-(环丙基二氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺	502
(R)-1-(4-(6-(2-(4-(3,3-二氟环丁氧基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺	518
(R)-1-(2-氟-4-(6-(2-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-4-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺	561
1-(4-(6-(2-(4-环丁氧基吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺	464
1-(4-(6-(2-(4-环丁氧基吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺	482

	化合物	MS
	1-(4-(6-(2-(4-(3,3-二氟环丁氧基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺	500
	1-(4-(6-(2-(4-(3,3-二氟环丁氧基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺	518
[0471]	(R)-1-(4-(6-(2-(4-环丙基吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺	452
	5-(3-(6-(2-(吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺	569
	N,N'-(5,5'-(环己烷-1,3-二基)双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-苯基乙酰胺) (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> 和 1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> 对映异构体两者或其中之一)	518

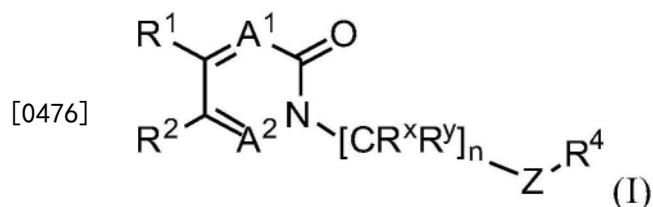
[0472] 在某些实施例中,该化合物是(S)-2-羟基-2-苯基-N-(5-(4-(6-(2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是N,N'-(5,5'-(2,2'-硫代双(乙烷-2,1-二基))双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-苯基乙酰胺),或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是(S)-2-羟基-2-(吡啶-2-基)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是N,N'-(5,5'-(2,2'-磺酰基双(乙烷-2,1-二基))双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-(吡啶-2-基)乙酰胺),或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是N-甲基-1-{4-[6-(2-{4-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}乙酰氨基)哒嗪-3-基]丁基}-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是1-(2-氟-4-(5-(2-(吡啶-2-基)乙酰氨基)-1,3,4-噻二唑-2-基)丁基)-N-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是1-(2-氟-4-(6-(2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是N-(吡啶-2-基甲基)-5-(3-(6-(2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)吡咯烷-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是(R)-1-(2-氟-4-(6-(2-(4-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是(R)-1-(2-氟-4-(6-(2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是(R)-1-(2-氟-4-(6-(2-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是(R)-1-(4-(6-(2-(4-(环丙基二氟甲基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是(R)-1-(4-(6-(2-(4-(3,3-二氟环丁氧基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是(R)-1-(2-氟-

4-(6-(2-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-4-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是1-(4-(6-(2-(4-环丁氧基吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是1-(4-(6-(2-(4-环丁氧基吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是1-(4-(6-(2-(4-(3,3-二氟环丁氧基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是1-(4-(6-(2-(4-(3,3-二氟环丁氧基)吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是(R)-1-(4-(6-(2-(4-环丙基吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)-2-氟丁基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是5-(3-(6-(2-(吡啶-2-基)乙酰氨基)哒嗪-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺,或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是N,N'-(5,5'-(环己烷-1,3-二基)双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-苯基乙酰胺),或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是N,N'-(5,5'-(1S,3S)-环己烷-1,3-二基)双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-苯基乙酰胺),或其盐或多晶型物。在某些实施例中,该化合物是N,N'-(5,5'-(1R,3R)-环己烷-1,3-二基)双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-苯基乙酰胺),或其盐或多晶型物。

[0473] 可用于本发明方法的化合物的另外的非限制性实例包括以下化合物及其药学上可接受的盐。

[0474] 在某些实施例中,GLS1i是在2016年1月7日公开的美国专利申请公开号US 2016/0002204中所披露的。

[0475] 在某些实施例中,GLS-1抑制剂具有式I:



[0477] 或其盐,其中:

[0478] n选自3、4、和5;

[0479] 每个R^x和R^y独立地选自烷基、氰基、H和卤素,其中两个R^x基团与它们所附接的原子一起任选地形成环烷基环;

[0480] A¹和A²独立地选自C-H、C-F和N;

[0481] R¹和R⁴独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、C(R³)₂C(O)R³、C(R³)₂C(O)N(R³)₂、C(R³)₂N(R³)₂、C(R³)₂NR³C(O)R³、C(R³)₂NR³C(O)OR³、C(R³)₂NR³C(O)N(R³)₂、C(R³)₂NR³S(O)R³、C(R³)₂NR³S(O)R³、N(R³)₂NR³C(O)R³、NR³C(O)OR³、NR³C(O)N(R³)₂、NR³S(O)R³、NR³S(O)R³、C(O)N(R³)₂、S(O)N(R³)₂、S(O)₂N(R³)₂、C(O)R³、SR³、S(O)R³和S(O)₂R³,其中每个R¹和R⁴可以任选地被0至3个R^z基团取代;

[0482] R^2 选自烷基、杂环烷基、氰基、环烷基、H、卤代和卤代烷基,其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个 R^z 基团取代;

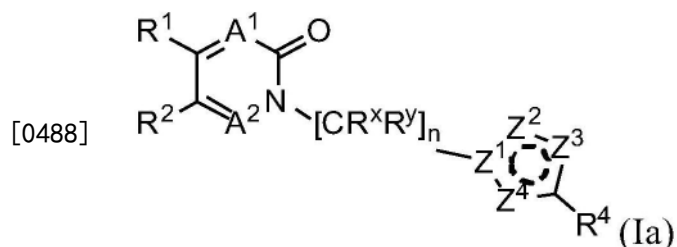
[0483] 每个 R^3 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中每个 R^3 可以任选地被0至3个 R^z 基团取代,其中两个 R^3 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个 R^z 基团取代;

[0484] 每个 R^z 基团独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)OC(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6S(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6S(O)_2C(R^6)_3$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)_2N(R^6)_2$ 、 $C(O)C(R^6)_3$ 、 $SC(R^6)_3$ 、 $S(O)C(R^6)_3$ 和 $S(O)_2C(R^6)_3$;

[0485] 每个 R^6 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中两个 R^6 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个 R^x 基团取代;并且

[0486] Z是可以任选地被取代的杂芳基。

[0487] 在某些实施例中,GLS-1抑制剂具有式Ia:



[0489] 或其盐,其中:

[0490] n选自3、4、和5;

[0491] 每个 R^x 和 R^y 独立地选自烷基、氰基、H和卤素,其中两个 R^x 基团与它们所附接的原子

一起任选地形成环烷基环；

[0492] A^1 和 A^2 独立地选自C-H、C-F和N；

[0493] Z^1 选自C和N；

[0494] Z^2 、 Z^3 和 Z^4 独立地选自N、O、S和CH，其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个选自N、O和S；

[0495] R^1 和 R^4 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、 $C(R^3)_2C(O)R^3$ 、 $C(R^3)_2C(O)N(R^3)_2$ 、 $C(R^3)_2N(R^3)_2$ 、 $C(R^3)_2NR^3C(O)R^3$ 、 $C(R^3)_2NR^3C(O)OR^3$ 、 $C(R^3)_2NR^3C(O)N(R^3)_2$ 、 $C(R^3)_2NR^3S(O)R^3$ 、 $C(R^3)_2NR^3S(O)_2R^3$ 、 $N(R^3)_2$ 、 $NR^3C(O)R^3$ 、 $NR^3C(O)OR^3$ 、 $NR^3C(O)N(R^3)_2$ 、 $NR^3S(O)R^3$ 、 $NR^3S(O)_2R^3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $S(O)N(R^3)_2$ 、 $S(O)_2N(R^3)_2$ 、 $C(O)R^3$ 、 SR^3 、 $S(O)R^3$ 和 $S(O)_2R^3$ ，其中每个 R^1 和 R^4 可以任选地被0至3个 R^2 基团取代；

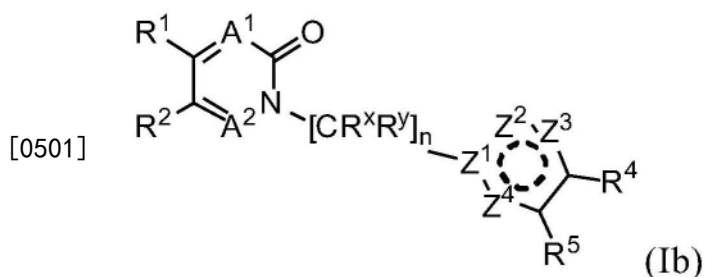
[0496] R^2 选自烷基、杂环烷基、氰基、环烷基、H、卤代和卤代烷基，其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环，其可以任选地被0至3个 R^2 基团取代；

[0497] 每个 R^3 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基，其中每个 R^3 可以任选地被0至3个 R^2 基团取代，其中两个 R^3 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环，其可以任选地被0至3个 R^2 基团取代；

[0498] 每个 R^2 基团独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)OC(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6S(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6S(O)_2C(R^6)_3$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)_2N(R^6)_2$ 、 $C(O)C(R^6)_3$ 、 $SC(R^6)_3$ 、 $S(O)C(R^6)_3$ 和 $S(O)_2C(R^6)_3$ ；并且

[0499] 每个 R^6 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基，其中两个 R^6 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环，其可以任选地被0至3个 R^x 基团取代。

[0500] 在某些实施例中，GLS-1抑制剂具有式Ib：



[0502] 或其盐,其中:

[0503] n 选自3、4、和5;

[0504] 每个 R^x 和 R^y 独立地选自烷基、氰基、H和卤素,其中两个 R^x 基团与它们所附接的原子一起任选地形成环烷基环;

[0505] A^1 和 A^2 独立地选自C-H、C-F和N;

[0506] Z^1 选自C和N;

[0507] Z^2 选自N、CH和C(O);

[0508] Z^3 和 Z^4 独立地选自N和CH,其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个是N;

[0509] R^1 和 R^4 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、 $C(R^3)_2C(O)R^3$ 、 $C(R^3)_2C(O)N(R^3)_2$ 、 $C(R^3)_2N(R^3)_2$ 、 $C(R^3)_2NR^3C(O)R^3$ 、 $C(R^3)_2NR^3C(O)OR^3$ 、 $C(R^3)_2NR^3C(O)N(R^3)_2$ 、 $C(R^3)_2NR^3S(O)R^3$ 、 $C(R^3)_2NR^3S(O)_2R^3$ 、 $N(R^3)_2$ 、 $NR^3C(O)R^3$ 、 $NR^3C(O)OR^3$ 、 $NR^3C(O)N(R^3)_2$ 、 $NR^3S(O)R^3$ 、 $NR^3S(O)_2R^3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $S(O)N(R^3)_2$ 、 $S(O)_2N(R^3)_2$ 、 $C(O)R^3$ 、 SR^3 、 $S(O)R^3$ 和 $S(O)_2R^3$,其中每个 R^1 和 R^4 可以任选地被0至3个 R^z 基团取代;

[0510] R^2 和 R^5 选自烷基、杂环烷基、氰基、环烷基、H、卤代和卤代烷基,其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个 R^z 基团取代,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个 R^z 基团取代;

[0511] 每个 R^3 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中每个 R^3 可以任选地被0至3个 R^z 基团取代,其中两个 R^3 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个 R^z 基团取代;

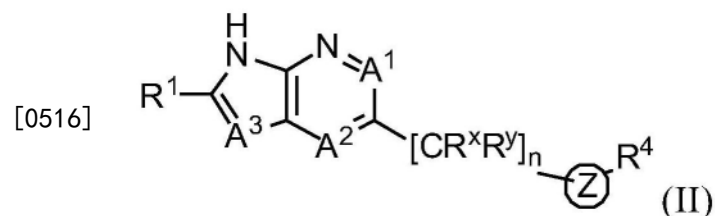
[0512] 每个 R^z 基团独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基

基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、卤代杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)OC(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6S(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6S(O)_2C(R^6)_3$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)_2N(R^6)_2$ 、 $C(O)C(R^6)_3$ 、 $SC(R^6)_3$ 、 $S(O)C(R^6)_3$ 和 $S(O)_2C(R^6)_3$ ；并且

[0513] 每个 R^6 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基，其中两个 R^6 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环，其可以任选地被0至3个 R^x 基团取代。

[0514] 在某些实施例中，GLS1i是在2016年1月7日公开的美国专利申请公开号US 2016/0002248中所披露的。

[0515] 在某些实施例中，GLS-1抑制剂具有式II：



[0517] 或其盐，其中：

[0518] n 选自3、4、和5；

[0519] 每个 R^x 和 R^y 独立地选自烷基、氰基、H和卤素，其中两个 R^x 基团与它们所附接的原子一起任选地形成环烷基环；

[0520] A^1 和 A^2 独立地选自N和CH；

[0521] A^3 选自N和 CR^2 ；

[0522] R^1 选自烯基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、 $C(O)N(R^3)_2$ 和 $C(O)C(R^3)_3$ ，其中 R^1 可以任选地被0至3个 R^z 基团取代；

[0523] R^2 选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $C(O)C(R^3)_3$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC(R^3)_3$ ，其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环，其可以任选地被0至3个 R^z 基团取代；

[0524] 每个 R^3 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基，其中每个 R^3 可以任选地被0至3个 R^z 基团取代，其中两个 R^3 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环，其可以任选地被0至3个 R^z 基团取代；

[0525] R^4 选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、 $N(R^3)_2$ 、 $NR^3C(O)C(R^3)_3$ 、 $NR^3C(O)OC(R^3)_3$ 、 $NR^3C(O)N(R^3)_2$ 、 $NR^3S(O)C(R^3)_3$ 、 $NR^3S(O)_2C(R^3)_3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $S(O)N(R^3)_2$ 、 $S(O)_2N(R^3)_2$ 、 $C(O)C(R^3)_3$ 、 $SC(R^3)_3$ 、 $S(O)C(R^3)_3$ 和 $S(O)_2C(R^3)_3$ ，其中 R^4 可以任选地被0至3个 R^z 基团取

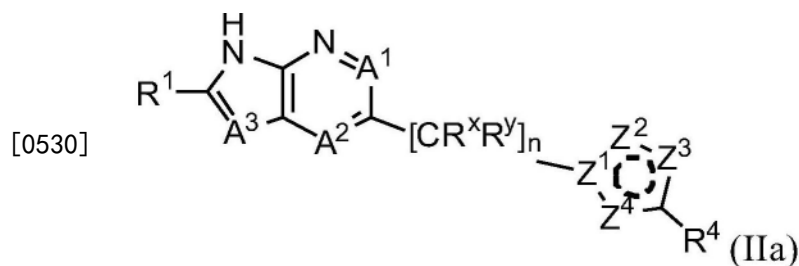
代;

[0526] 每个 R^z 基团独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、氧代、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)OC(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6S(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6S(O)_2C(R^6)_3$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)_2N(R^6)_2$ 、 $C(O)C(R^6)_3$ 、 $SC(R^6)_3$ 、 $S(O)C(R^6)_3$ 和 $S(O)_2C(R^6)_3$;

[0527] 每个 R^6 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中两个 R^6 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个 R^x 基团取代;并且

[0528] Z是可以任选地被取代的杂芳基。

[0529] 在某些实施例中,GLS-1抑制剂具有式IIa:



[0531] 或其盐,其中:

[0532] n选自3、4、和5;

[0533] 每个 R^x 和 R^y 独立地选自烷基、氰基、H和卤素,其中两个 R^x 基团与它们所附接的原子一起任选地形成环烷基环;

[0534] A^1 和 A^2 独立地选自N和CH;

[0535] A^3 选自N和 CR^2 ;

[0536] Z^1 选自C和N;

[0537] Z^2 、 Z^3 和 Z^4 独立地选自N、O、S和CH,其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个选自N、O和S;

[0538] R^1 选自烯基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、 $C(O)N(R^3)_2$ 和 $C(O)C(R^3)_3$,其中 R^1 可以任选地被0至3个 R^z 基团取代;

[0539] R^2 选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $C(O)C(R^3)_3$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC(R^3)_3$,其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个 R^z 基团取代;

[0540] 每个 R^3 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中每个 R^3 可以任选地被0至3个 R^z 基团取代,其中两个 R^3 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个 R^z 基团取代;

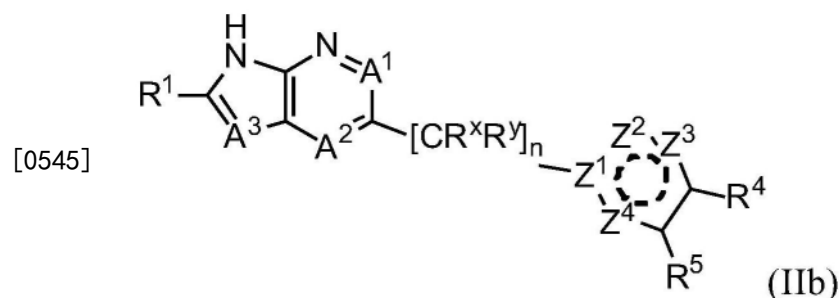
[0541] R^4 选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、 $N(R^3)_2$ 、 $NR^3C(O)C(R^3)_3$ 、 $NR^3C(O)OC(R^3)_3$ 、 $NR^3C(O)N(R^3)_2$ 、 $NR^3S(O)C(R^3)_3$ 、 $NR^3S(O)_2C(R^3)_3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $S(O)N(R^3)_2$ 、 $S(O)_2N$

$(R^3)_2$ 、 $C(O)C(R^3)_3$ 、 $SC(R^3)_3$ 、 $S(O)C(R^3)_3$ 和 $S(O)_2C(R^3)_3$,其中 R^4 可以任选地被0至3个 R^z 基团取代;

[0542] 每个 R^z 基团独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、氧代、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)OC(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6S(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6S(O)_2C(R^6)_3$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)_2N(R^6)_2$ 、 $C(O)C(R^6)_3$ 、 $SC(R^6)_3$ 、 $S(O)C(R^6)_3$ 和 $S(O)_2C(R^6)_3$;并且

[0543] 每个 R^6 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中两个 R^6 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个 R^x 基团取代。

[0544] 在某些实施例中,GLS-1抑制剂具有式IIb:



[0546] 或其盐,其中:

[0547] n 选自3、4、和5;

[0548] 每个 R^x 和 R^y 独立地选自烷基、氰基、H和卤素,其中两个 R^x 基团与它们所附接的原子一起任选地形成环烷基环;

[0549] A^1 和 A^2 独立地选自N和CH;

[0550] A^3 选自N和 CR^2 ;

[0551] Z^1 选自C和N;

[0552] Z^2 选自N、CH和C(O);

[0553] Z^3 和 Z^4 独立地选自N和CH,其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个是N;

[0554] R^1 选自烯基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、 $C(O)N(R^3)_2$ 和 $C(O)C(R^3)_3$,其中 R^1 可以任选地被0至3个 R^z 基团取代;

[0555] R^2 选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $C(O)C(R^3)_3$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC(R^3)_3$,其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个 R^z 基团取代;

[0556] 每个 R^3 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中每个 R^3 可以任选地被0至3个 R^z 基团取代,其中两个 R^3 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个 R^z 基团取代;

[0557] R^4 选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤

代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、 $N(R^3)_2$ 、 $NR^3C(O)C(R^3)_3$ 、 $NR^3C(O)OC(R^3)_3$ 、 $NR^3C(O)N(R^3)_2$ 、 $NR^3S(O)C(R^3)_3$ 、 $NR^3S(O)_2C(R^3)_3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $S(O)N(R^3)_2$ 、 $S(O)_2N(R^3)_2$ 、 $C(O)C(R^3)_3$ 、 $SC(R^3)_3$ 、 $S(O)C(R^3)_3$ 和 $S(O)_2C(R^3)_3$,其中 R^4 可以任选地被0至3个 R^z 基团取代;

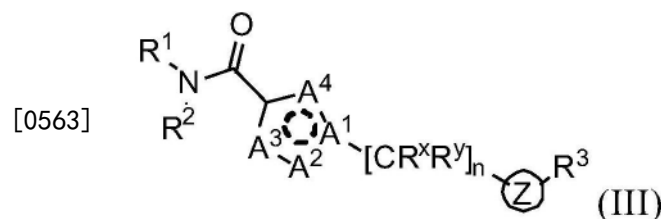
[0558] R^5 选自烷基、杂环烷基、氰基、环烷基、H、卤代和卤代烷基,其中 R^4 和 R^5 与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个 R^z 基团取代;

[0559] 每个 R^z 基团独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、氧代、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)OC(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6S(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6S(O)_2C(R^6)_3$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)_2N(R^6)_2$ 、 $C(O)C(R^6)_3$ 、 $SC(R^6)_3$ 、 $S(O)C(R^6)_3$ 和 $S(O)_2C(R^6)_3$;并且

[0560] 每个 R^6 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中两个 R^6 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被0至3个 R^x 基团取代。

[0561] 在某些实施例中,GLS1i是在2016年1月14日公开的美国专利申请公开号US 2016/0009704中所披露的。

[0562] 在某些实施例中,GLS-1抑制剂具有式III:



[0564] 或其盐,其中:

[0565] n 选自3、4、和5;

[0566] 每个 R^x 和 R^y 独立地选自烷基、氰基、H和卤素,或两个 R^x 基团与它们所附接的原子一起任选地形成环烷基环;

[0567] A^1 选自C和N;

[0568] A^2 、 A^3 和 A^4 独立地选自N、O、S和CH,其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的至少一个选自N、O和S;

[0569] R^1 和 R^2 各自独立地选自烯基、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基,其中 R^1 和 R^2 各自可以任选地被一至三个 R^z 基团取代,其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起任选地形成杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被一至三个 R^z 基团取代;

[0570] R^3 选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、 $C(R^4)_2C(O)R^4$ 、 $C(R^4)_2C(O)N(R^4)_2$ 、 $C(R^4)_2N(R^4)_2$ 、 $C(R^4)_2NR^4C(O)R^4$ 、 $C(R^4)_2NR^4C(O)OR^4$ 、 $C(R^4)_2NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $C(R^4)_2NR^4S(O)R^4$ 、 $C(R^4)_2NR^4S(O)_2R^4$ 、 $N(R^4)_2$ 、 $NR^4C(O)R^4$ 、 $NR^4C(O)OR^4$ 、 $NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $NR^4S(O)R^4$ 、 $NR^4S(O)_2R^4$ 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 $S(O)N(R^4)_2$ 、 $S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $C(O)R^4$ 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 和 $S(O)_2R^4$;

[0571] 其中每个 R^3 可以任选地被一至三个 R^z 基团取代;

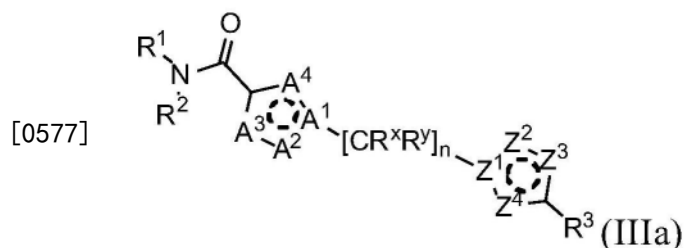
[0572] 每个 R^4 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中每个 R^4 可以任选地被一至三个 R^Z 基团取代,其中两个 R^4 基团与它们所附接的原子一起任选地形成杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被一至三个 R^Z 基团取代;

[0573] 每个 R^Z 基团独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、 $N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5S(O)R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 和 $S(O)_2R^5$;

[0574] 每个 R^5 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、和杂环烷基烷基,其中两个 R^5 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被一至三个 R^X 基团取代;并且

[0575] Z是可以任选地被取代的单环杂芳基。

[0576] 在某些实施例中,GLS-1抑制剂具有式IIIa:



[0578] 或其盐,其中:

[0579] n选自3、4、和5;

[0580] 每个 R^X 和 R^Y 独立地选自烷基、氰基、H和卤素,或两个 R^X 基团与它们所附接的原子一起任选地形成环烷基环;

[0581] A^1 和 Z^1 独立地选自C和N;

[0582] A^2 、 A^3 、 A^4 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 独立地选自N、O、S和CH,其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的至少一个以及 Z^1 、

Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个选自N、O和S；

[0583] R^1 和 R^2 各自独立地选自烯基、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基，其中 R^1 和 R^2 各自可以任选地被一至三个 R^Z 基团取代，其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起任选地形成杂芳基或杂环烷基环，其可以任选地被一至三个 R^Z 基团取代；

[0584] R^3 选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、 $C(R^4)_2C(O)R^4$ 、 $C(R^4)_2C(O)N(R^4)_2$ 、 $C(R^4)_2N(R^4)_2$ 、 $C(R^4)_2NR^4C(O)R^4$ 、 $C(R^4)_2NR^4C(O)OR^4$ 、 $C(R^4)_2NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $C(R^4)_2NR^4S(O)R^4$ 、 $C(R^4)_2NR^4S(O)_2R^4$ 、 $N(R^4)_2$ 、 $NR^4C(O)R^4$ 、 $NR^4C(O)OR^4$ 、 $NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $NR^4S(O)R^4$ 、 $NR^4S(O)_2R^4$ 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 $S(O)N(R^4)_2$ 、 $S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $C(O)R^4$ 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 和 $S(O)_2R^4$ ；

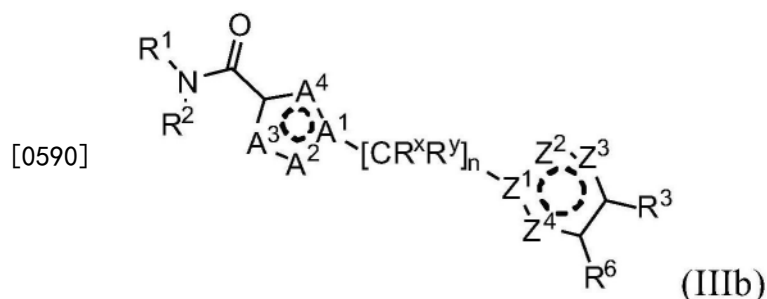
[0585] 其中每个 R^3 可以任选地被一至三个 R^Z 基团取代；

[0586] 每个 R^4 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基，其中每个 R^4 可以任选地被一至三个 R^Z 基团取代，其中两个 R^4 基团与它们所附接的原子一起任选地形成杂芳基或杂环烷基环，其可以任选地被一至三个 R^Z 基团取代；

[0587] 每个 R^Z 基团独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、 $N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5S(O)R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 和 $S(O)_2R^5$ ；

[0588] 每个 R^5 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、和杂环烷基烷基，其中两个 R^5 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环，其可以任选地被一至三个 R^X 基团取代。

[0589] 在某些实施例中，GLS-1抑制剂具有式IIIb：



[0591] 或其盐,其中:

[0592] n选自3、4、和5;

[0593] 每个R^x和R^y独立地选自烷基、氰基、H和卤素,或两个R^x基团与它们所附接的原子一起任选地形成环烷基环;

[0594] A¹选自C和N;

[0595] A²、A³和A⁴独立地选自N、O、S和CH,其中A¹、A²、A³和A⁴中的至少一个选自N、O和S;

[0596] Z¹是C;

[0597] Z²、Z³和Z⁴独立地选自N和CH,其中Z¹、Z²、Z³和Z⁴中的至少一个是N;

[0598] R¹和R²各自独立地选自烯基、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基,其中R¹和R²各自可以任选地被一至三个R^z基团取代,其中R¹和R²与它们所附接的原子一起任选地形成杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被一至三个R^z基团取代;

[0599] R³选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、羟基、C(R⁴)₂C(O)R⁴、C(R⁴)₂C(O)N(R⁴)₂、C(R⁴)₂N(R⁴)₂、C(R⁴)₂NR⁴C(O)R⁴、C(R⁴)₂NR⁴C(O)OR⁴、C(R⁴)₂NR⁴C(O)N(R⁴)₂、C(R⁴)₂NR⁴S(O)R⁴、C(R⁴)₂NR⁴S(O)₂R⁴、N(R⁴)₂、NR⁴C(O)R⁴、NR⁴C(O)OR⁴、NR⁴C(O)N(R⁴)₂、NR⁴S(O)R⁴、NR⁴S(O)₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、S(O)N(R⁴)₂、S(O)₂N(R⁴)₂、C(O)R⁴、SR⁴、S(O)R⁴和S(O)₂R⁴;

[0600] 其中每个R³可以任选地被一至三个R^z基团取代;

[0601] 每个R⁴独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中每个R⁴可以任选地被一至三个R^z基团取代,其中两个R⁴基团与它们所附接的原子一起任选地形成杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被一至三个R^z基团取代;

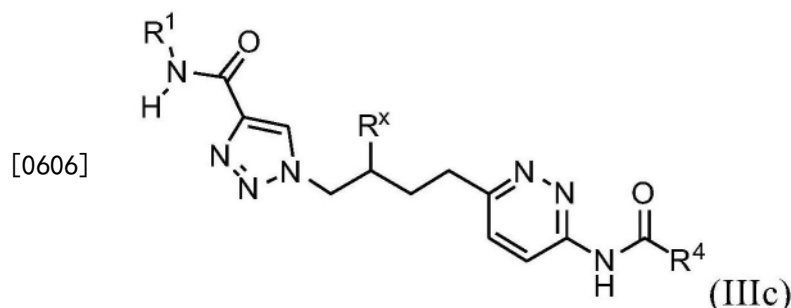
[0602] 每个R^z基团独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基

基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、卤代杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、 $N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5S(O)R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 和 $S(O)_2R^5$;

[0603] 每个 R^5 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、和杂环烷基烷基,其中两个 R^5 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被一至三个 R^x 基团取代;并且

[0604] R^6 选自烷基、氰基、环烷基、H、卤代、卤代烷基和杂环烷基,其中 R^3 和 R^6 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被一至三个 R^z 基团取代。

[0605] 在某些实施例中,GLS-1抑制剂具有式IIIc:



[0607] 或其盐,其中:

[0608] R^x 选自氟和H;

[0609] R^1 选自烯基、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基,其中 R^1 可以任选地被一至三个 R^z 基团取代;

[0610] 每个 R^4 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基,其中 R^4 可以任选地被一至三个 R^z 基团取代;

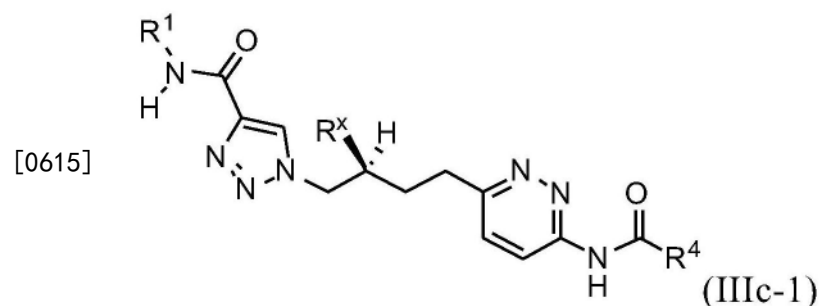
[0611] 每个 R^z 基团独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基

基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、卤代杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、 $N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5S(O)R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 和 $S(O)_2R^5$ ；并且

[0612] 每个 R^5 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、和杂环烷基烷基，其中两个 R^5 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环，其可以任选地被一至三个 R^x 基团取代。

[0613] 在某些实施例中，GLS1i具有如上所示的式IIIc，或其盐，其中 R^1 是甲基。

[0614] 在某些实施例中，GLS-1抑制剂具有式IIIc-1：



[0616] 或其盐，其中：

[0617] R^x 选自氟和H；

[0618] R^1 选自烯基、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基，其中 R^1 可以任选地被一至三个 R^2 基团取代；

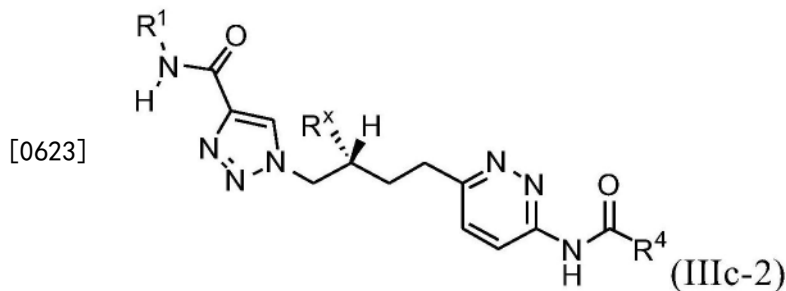
[0619] 每个 R^4 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基，其中 R^4 可以任选地被一至三个 R^2 基团取代；

[0620] 每个 R^2 基团独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基

烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、 $N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5S(O)R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 和 $S(O)_2R^5$ ；并且

[0621] 每个 R^5 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、和杂环烷基烷基，其中两个 R^5 基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环，其可以任选地被一至三个 R^X 基团取代。

[0622] 在某些实施例中，GLS-1抑制剂具有式IIIc-2：



[0624] 或其盐，其中：

[0625] R^X 选自氟和H；

[0626] R^1 选自烯基、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基，其中 R^1 可以任选地被一至三个 R^Z 基团取代；

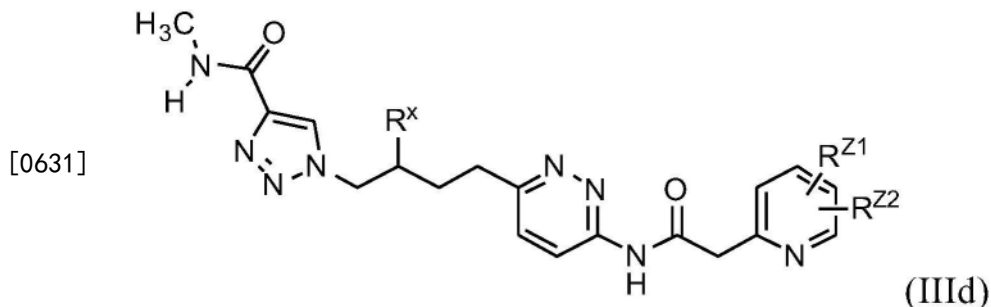
[0627] 每个 R^4 独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基和羟基，其中 R^4 可以任选地被一至三个 R^Z 基团取代；

[0628] 每个 R^Z 基团独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、卤代杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、 $N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5S(O)R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 和

S(O)₂R⁵; 并且

[0629] 每个R⁵独立地选自烯基、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、和杂环烷基烷基, 其中两个R⁵基团与它们所附接的原子一起任选地形成芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环, 其可以任选地被一至三个R^x基团取代。

[0630] 在某些实施例中, GLS-1抑制剂具有式IIIId:



[0632] 或其盐, 其中:

[0633] R^x选自氟和H;

[0634] R^{Z1}和R^{Z2}中的每一个独立地选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基和氧代。


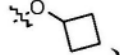
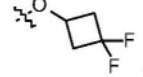
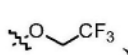
[0635] 在某些实施例中, GLS-1抑制剂具有如上所示的式IIIId, 或其盐, 其中:

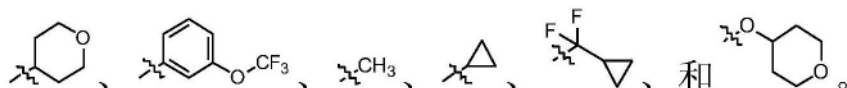
[0636] R^x选自氟和H; 并且

[0637] R^{Z1}和R^{Z2}中的每一个独立地选自烷基、环烷基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代烷氧基、卤代烷氧基芳基、卤代烷基、卤代环烷基氧基、杂环烷基和杂环烷基氧基。

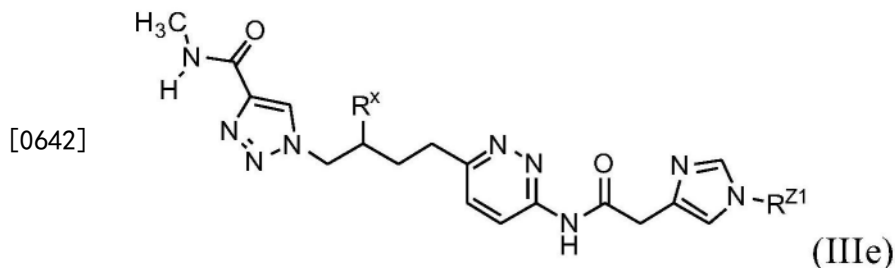
[0638] 在某些实施例中, GLS-1抑制剂具有如上所示的式IIIId, 或其盐, 其中:

[0639] R^x选自氟和H; 并且

[0640] R^{Z1}和R^{Z2}中的每一个独立地选自H、、、、.



[0641] 在某些实施例中, GLS-1抑制剂具有式IIIe:



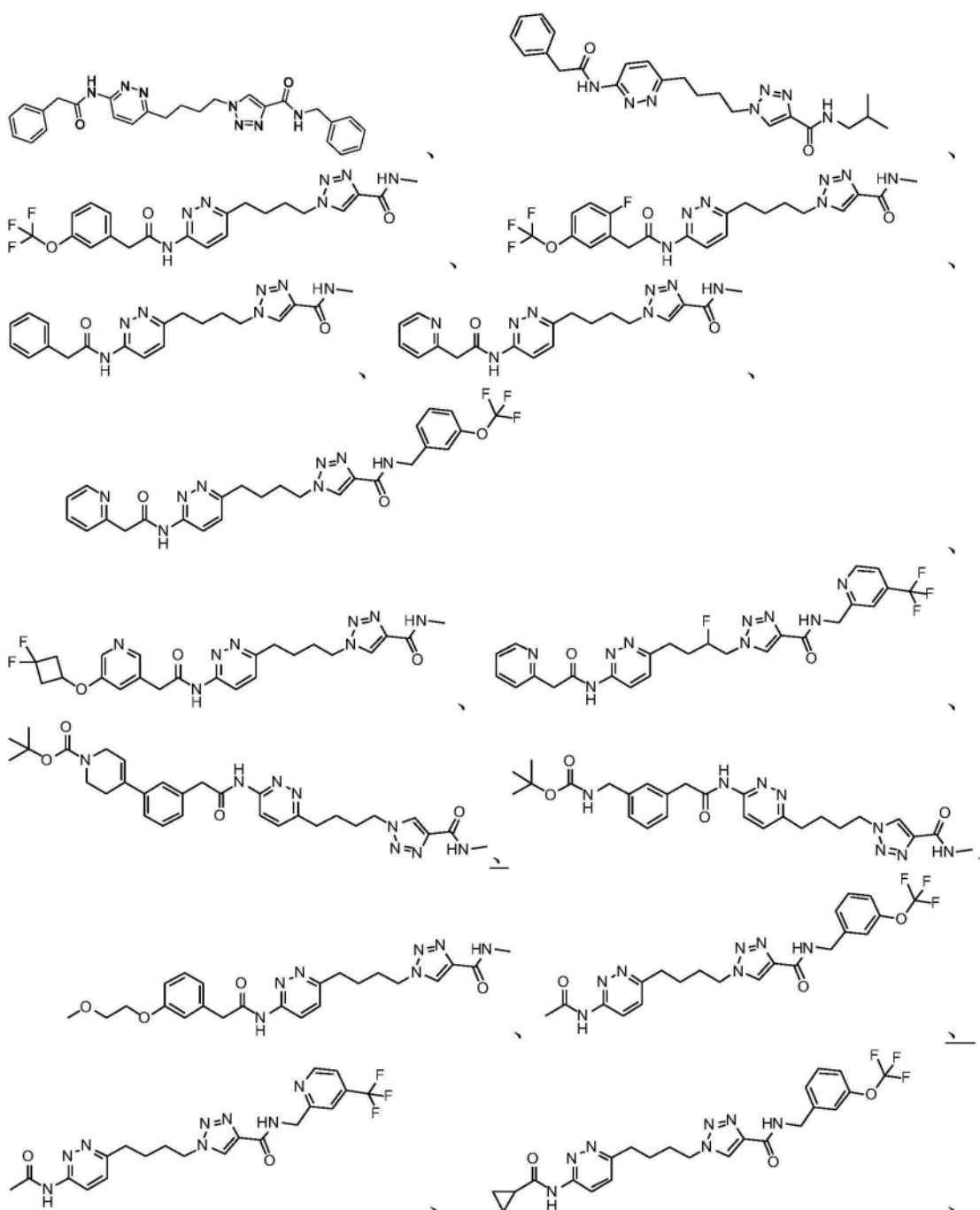
[0643] 或其盐, 其中:

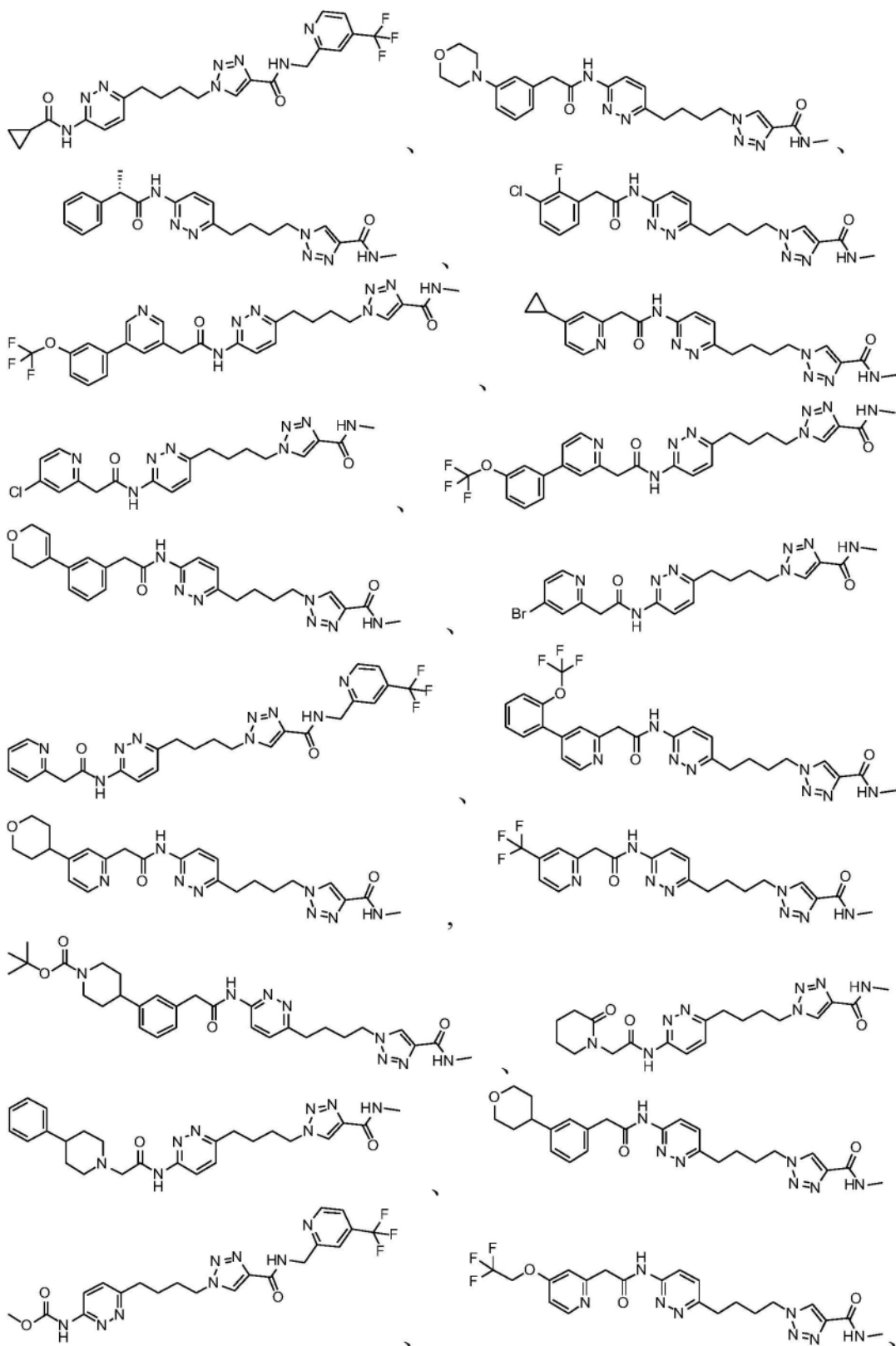
[0644] R^x 选自氟和H;

[0645] R^{Z1} 选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、H、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、卤代杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基和氧代。

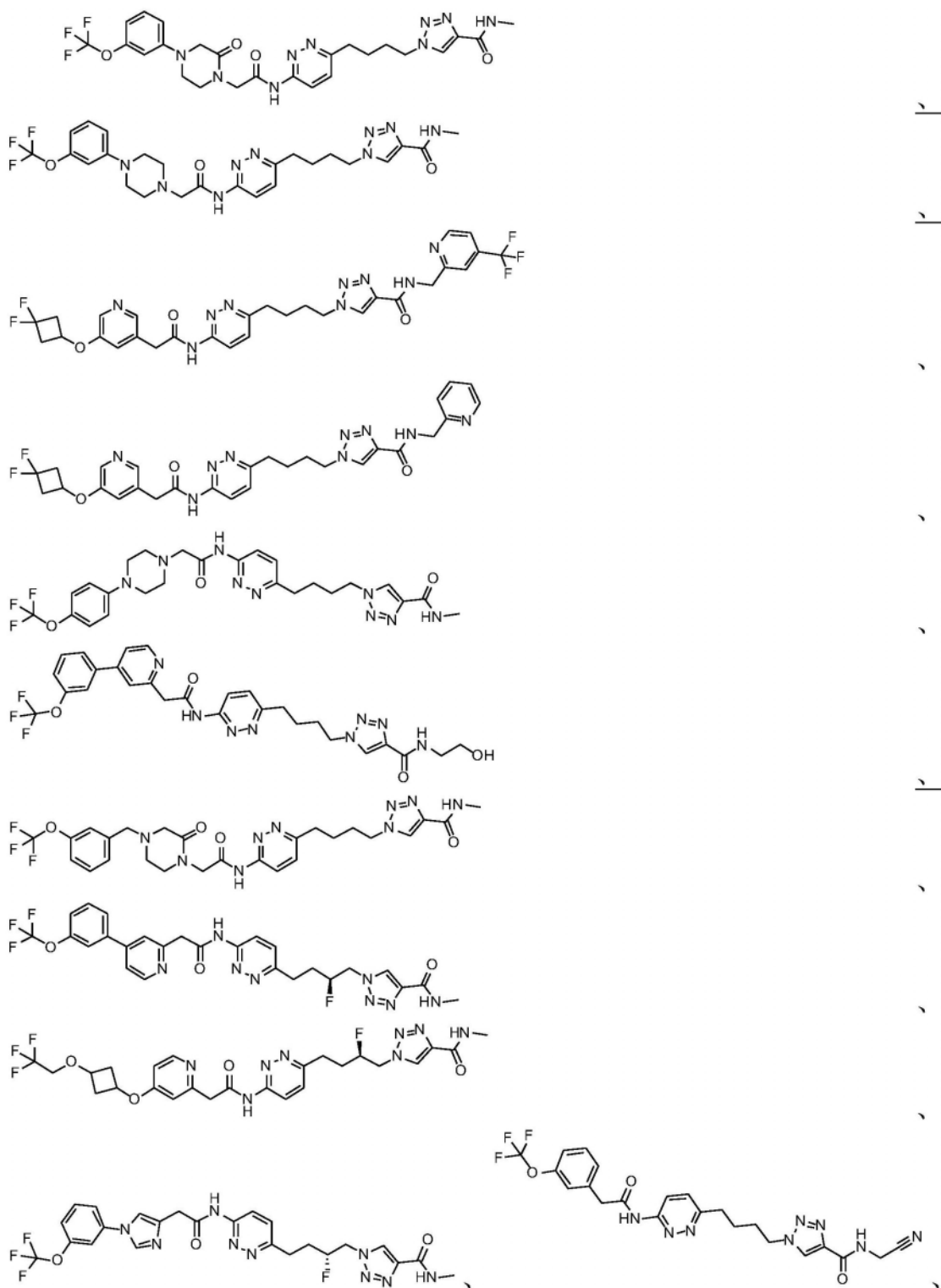
[0646] 在某些实施例中, GLS-1抑制剂是化合物或其盐, 其中该化合物选自

[0647]

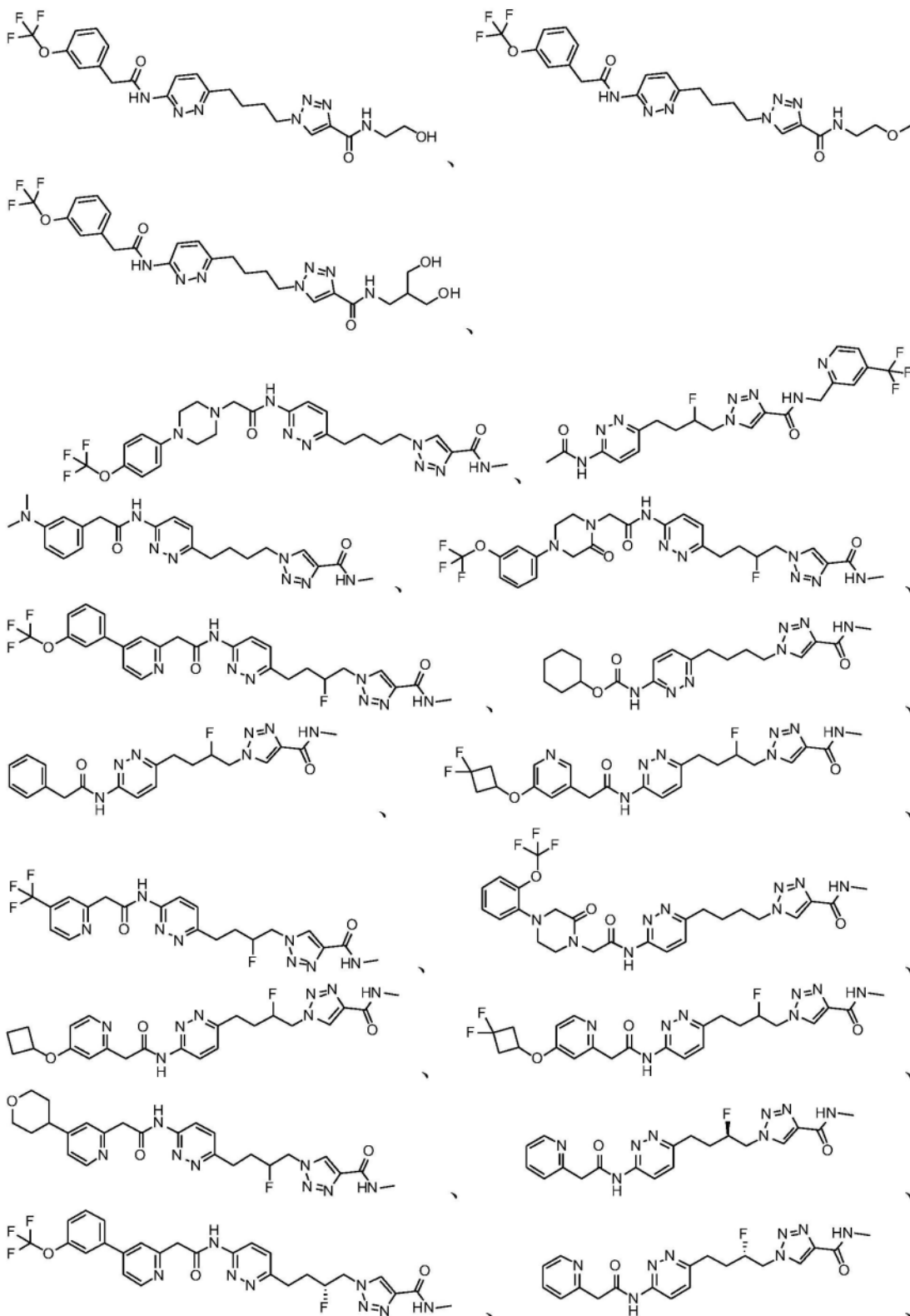




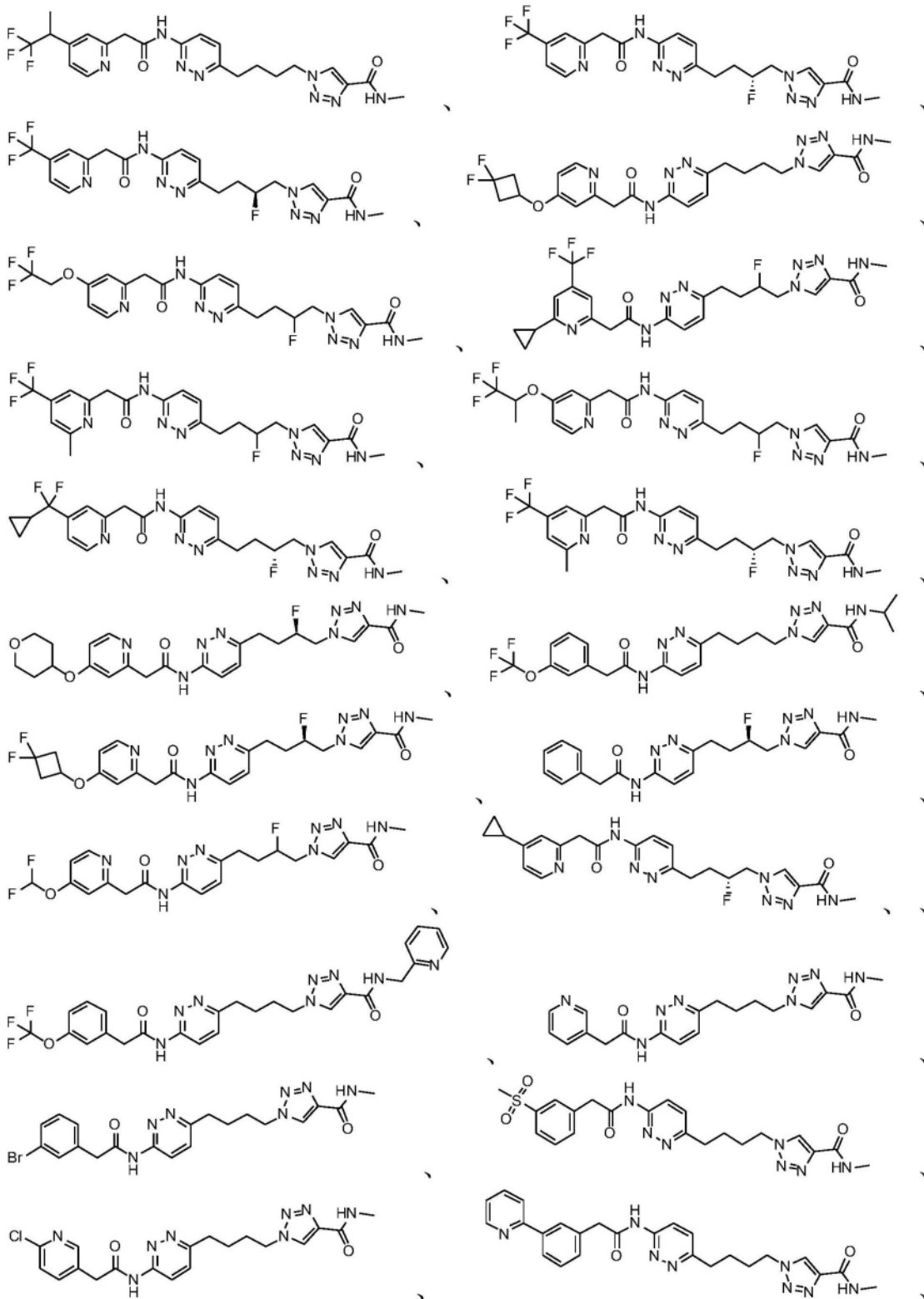
[0649]



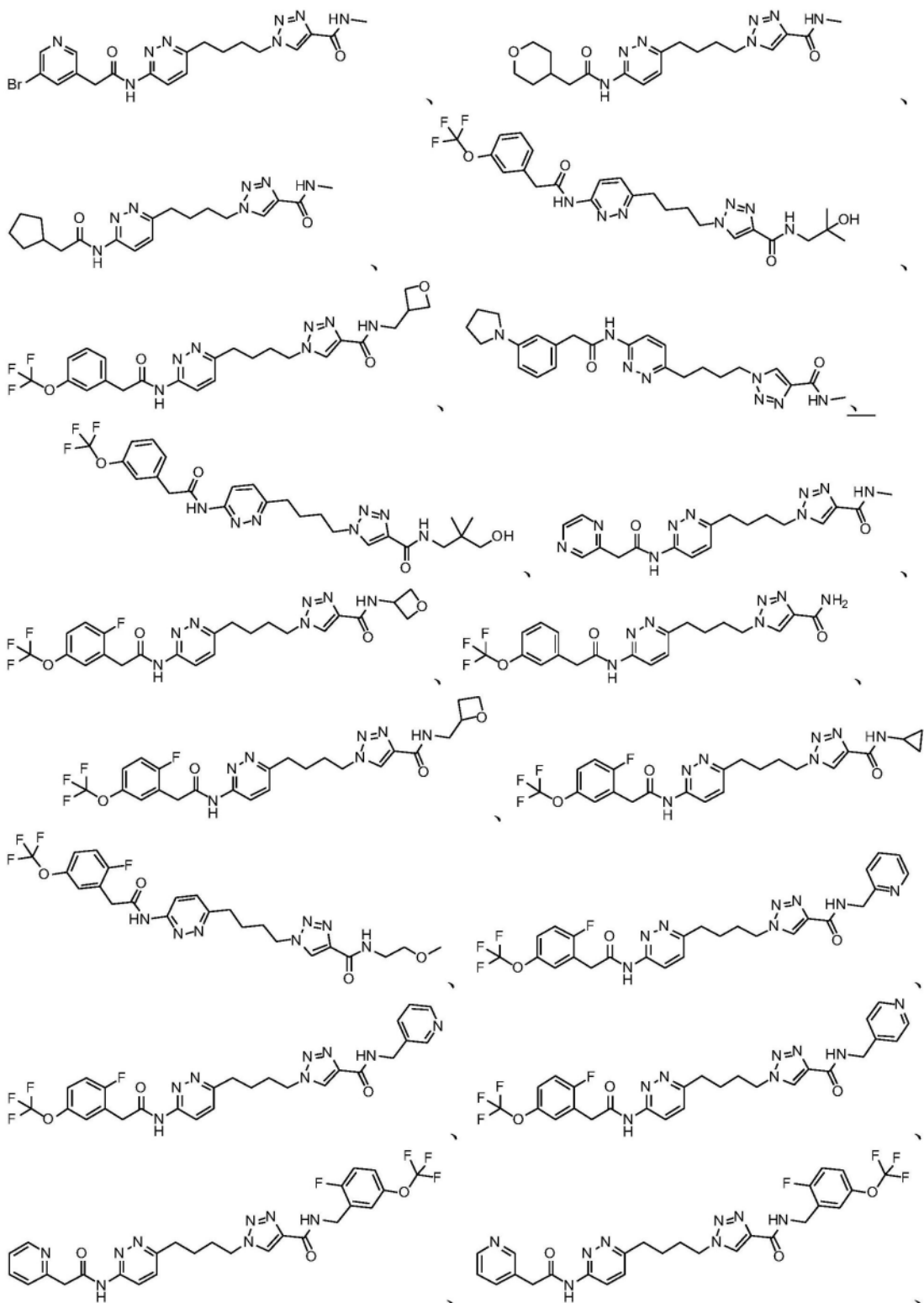
[0650]

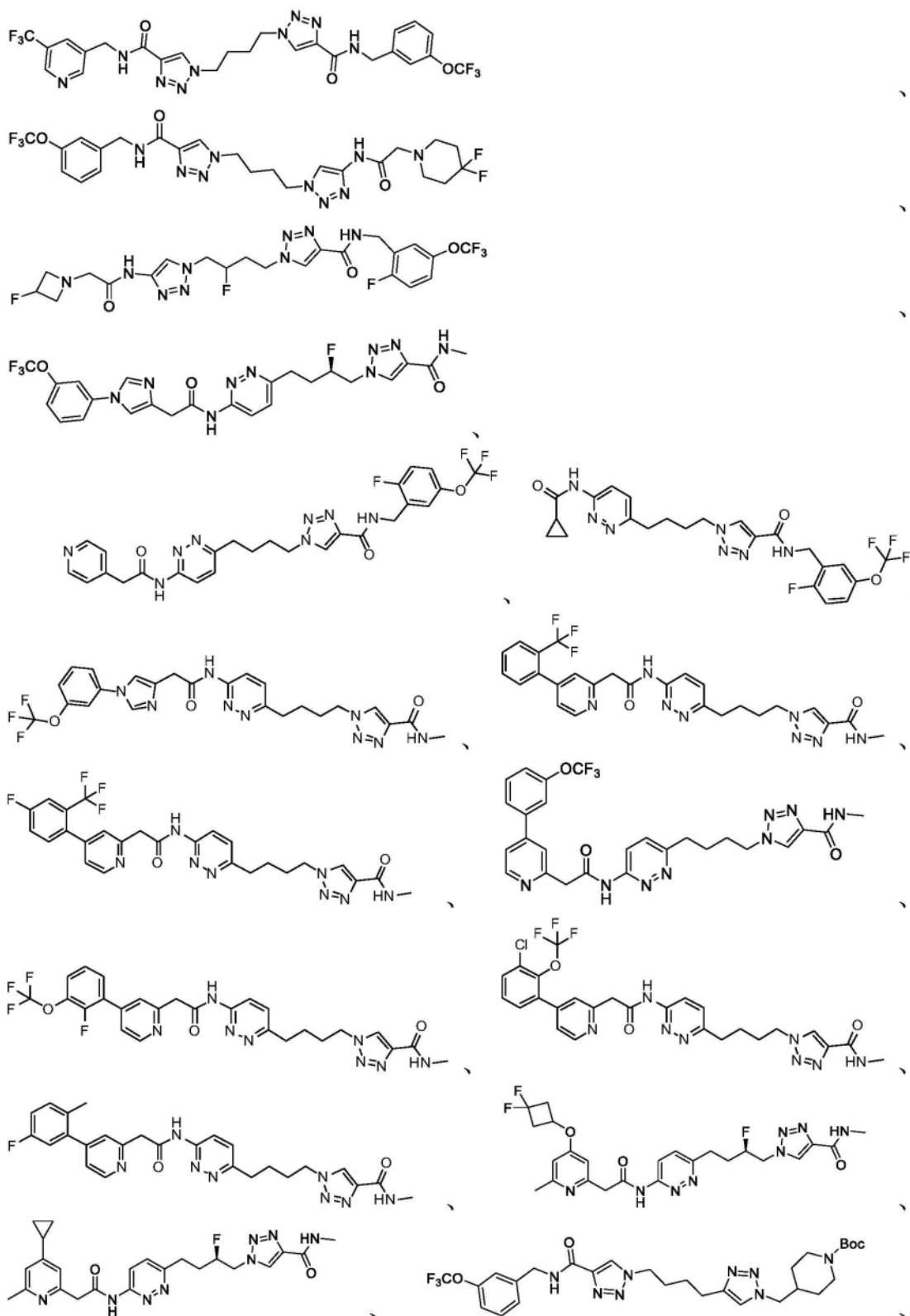


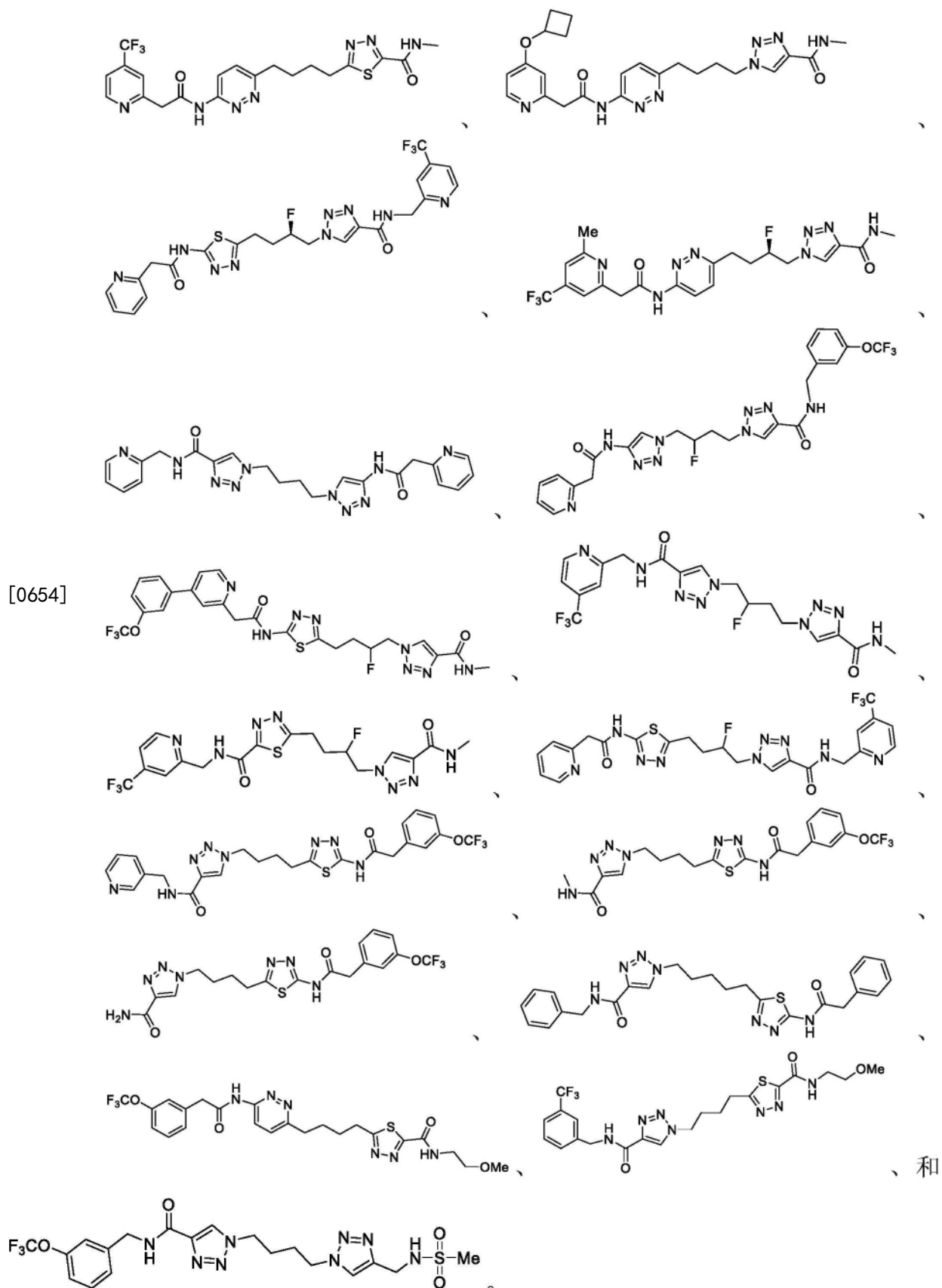
[0651]



[0652]

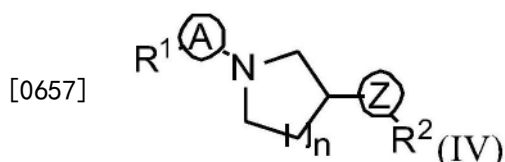






[0655] 在某些实施例中, GLS1i 是如在 2017 年 1 月 5 日提交的美国专利申请公开号 US 2017/0001996 中所披露的。

[0656] 在某些实施例中, GLS-1 抑制剂具有式 IV:



[0658] 或其盐,其中:

[0659] n选自1和2;

[0660] R¹选自NR³C(O)R³、NR³C(O)OR³、NR³C(O)N(R³)₂、C(O)N(R³)₂、和N(R³)₂;

[0661] 每个R³独立地选自烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基,其中每个R³可以任选地被一至三个R^x基团取代,其中两个R³基团与它们所附接的原子一起任选地形成杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被一至三个R^x基团取代;

[0662] R²选自NR⁴C(O)R⁴、NR⁴C(O)OR⁴、NR⁴C(O)N(R⁴)₂、C(O)N(R⁴)₂、和N(R⁴)₂;

[0663] 每个R⁴独立地选自烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基,其中每个R⁴可以任选地被一至三个R^x基团取代,其中两个R⁴基团与它们所附接的原子一起任选地形成杂芳基或杂环烷基环,其可以任选地被一至三个R^x基团取代;

[0664] 每个R^x基团独立地选自烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂环烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、卤代杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、N(R⁵)₂、NR⁵C(O)R⁵、NR⁵C(O)OR⁵、NR⁵C(O)N(R⁵)₂、C(O)N(R⁵)₂、和C(O)R⁵;

[0665] 每个R⁵独立地选自烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基,其可以任选地被一至三个R²基团取代;

[0666] R²选自烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基;

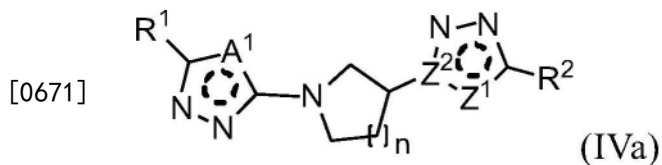
[0667] A是单环杂芳基,其可以任选地被一至三个R²基团取代;并且

[0668] Z是单环杂芳基,其可以任选地被一至三个R²基团取代。

[0669] 在某些实施例中,GLS1i是在2017年1月5日公开的美国专利申请公开号US 2017/

0001996中所披露的。

[0670] 在某些实施例中, GLS-1抑制剂具有式IVa:



[0672] 或其盐, 其中:

[0673] n选自1和2;

[0674] A¹选自S和HC=CH;

[0675] Z¹选自S、CH和HC=CH;

[0676] 当Z¹是CH时, Z²是N, 并且当Z¹是S或HC=CH时, Z²是C;

[0677] R¹选自NR³C(O)R³、NR³C(O)OR³、NR³C(O)N(R³)₂、C(O)N(R³)₂、和N(R³)₂;

[0678] 每个R³独立地选自烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基, 其中每个R³可以任选地被一至三个R^x基团取代, 其中两个R³基团与它们所附接的原子一起任选地形成杂芳基或杂环烷基环, 其可以任选地被一至三个R^x基团取代;

[0679] R²选自NR⁴C(O)R⁴、NR⁴C(O)OR⁴、NR⁴C(O)N(R⁴)₂、C(O)N(R⁴)₂、和N(R⁴)₂;

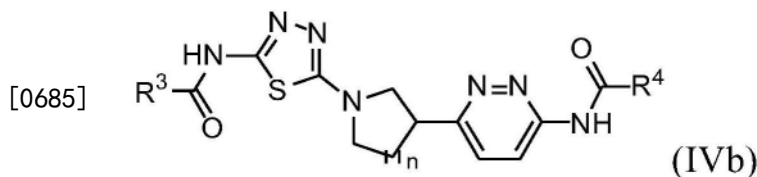
[0680] 每个R⁴独立地选自烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基, 其中每个R⁴可以任选地被一至三个R^x基团取代, 其中两个R⁴基团与它们所附接的原子一起任选地形成杂芳基或杂环烷基环, 其可以任选地被一至三个R^x基团取代;

[0681] 每个R^x基团独立地选自烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂环烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、卤代杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、N(R⁵)₂、NR⁵C(O)R⁵、NR⁵C(O)OR⁵、NR⁵C(O)N(R⁵)₂、C(O)N(R⁵)₂、和C(O)R⁵;

[0682] 每个R⁵独立地选自烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基, 其可以任选地被一至三个R^z基团取代; 并且

[0683] R^z 选自烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基。

[0684] 在某些实施例中, GLS-1抑制剂具有式IVb:



[0686] 或其盐, 其中:

[0687] n选自1和2;

[0688] R^3 独立地选自烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基, 其中每个 R^3 可以任选地被一至三个 R^x 基团取代;

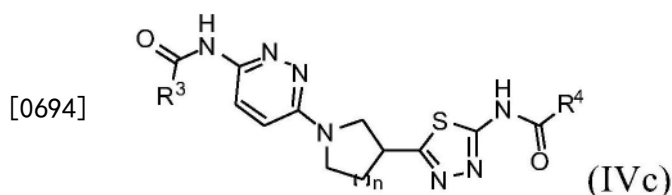
[0689] R^4 独立地选自烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基, 其中每个 R^4 可以任选地被一至三个 R^x 基团取代;

[0690] 每个 R^x 基团独立地选自烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂环烷基烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂芳基杂环烷基、烷氧基杂芳基杂环烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、卤代、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代烷氧基芳基、卤代烷氧基芳基烷基、卤代烷氧基环烷基、卤代烷氧基环烷基烷基、卤代烷氧基杂芳基、卤代烷氧基杂芳基烷基、卤代烷氧基杂环烷基、卤代烷氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、卤代杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、 $N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、和 $C(O)R^5$;

[0691] 每个 R^5 独立地选自烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基, 其可以任选地被一至三个 R^z 基团取代; 并且

[0692] R^z 选自烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基。

[0693] 在某些实施例中, GLS-1抑制剂具有式IVc:



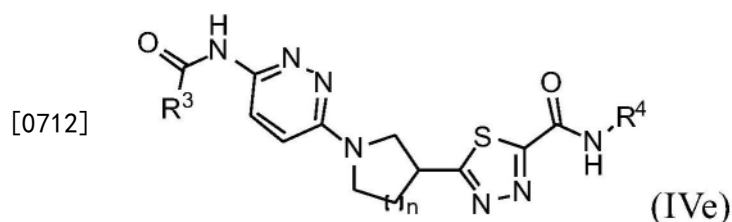
[0695] 或其盐, 其中:

基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、卤代、卤代烷基氧基、卤代烷基氧基烷基、卤代烷基氧基芳基、卤代烷基氧基芳基烷基、卤代烷基氧基环烷基、卤代烷基氧基环烷基烷基、卤代烷基氧基杂芳基、卤代烷基氧基杂芳基烷基、卤代烷基氧基杂环烷基、卤代烷基氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、卤代杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、 $N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、和 $C(O)R^5$;

[0709] 每个 R^5 独立地选自烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基,其可以任选地被一至三个 R^2 基团取代;并且

[0710] R^2 选自烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基。

[0711] 在某些实施例中,GLS-1抑制剂具有式IVe:



[0713] 或其盐,其中:

[0714] n选自1和2;

[0715] R^3 独立地选自烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基,其中每个 R^3 可以任选地被一至三个 R^x 基团取代;

[0716] R^4 独立地选自烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基,其中每个 R^4 可以任选地被一至三个 R^x 基团取代;

[0717] 每个 R^x 基团独立地选自烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基芳基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基环烷基烷基、烷氧基卤代烷基、烷氧基杂芳基、烷氧基杂芳基烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基杂环烷基烷基、烷基、烷基芳基、烷基芳基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷基杂芳基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、芳基卤代烷基、芳氧基、氰基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、环烷基卤代烷基、环烷基氧基、卤代、卤代烷基氧基、卤代烷基氧基烷基、卤代烷基氧基芳基、卤代烷基氧基芳基烷基、卤代烷基氧基环烷基、卤代烷基氧基环烷基烷基、卤代烷基氧基杂芳基、卤代烷基氧基杂芳基烷基、卤代烷基氧基杂环烷基、卤代烷基氧基杂环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷基芳基、卤代烷基芳基烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷基环烷基烷基、卤代烷基杂芳基、卤代烷基杂芳基烷基、卤代烷基杂环烷基、卤代烷基杂环烷基烷基、卤代芳基、卤代芳基烷基、卤代芳基烷基氧基、

卤代芳氧基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷基烷基氧基、卤代环烷基氧基、卤代杂芳基、卤代杂芳基烷基、卤代杂芳基烷基氧基、卤代杂芳氧基、卤代杂环烷基、卤代杂环烷基烷基、卤代杂环烷基烷基氧基、卤代杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、杂芳基卤代烷基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷基氧基、杂环烷基卤代烷基、杂环烷基氧基、羟基、氧代、 $N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、和 $C(O)R^5$;

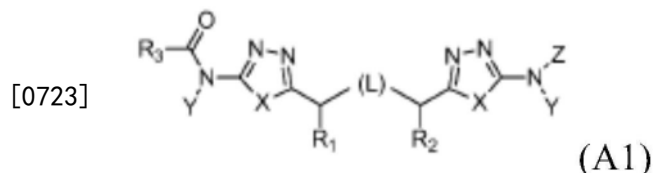
[0718] 每个 R^5 独立地选自烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基,其可以任选地被一至三个 R^z 基团取代;并且

[0719] R^z 选自烷基、芳基、芳基烷基、氰基、环烷基、环烷基烷基、H、卤代、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基。

[0720] 在某些实施例中,GLS1i是如在2017年6月22日公开的US2017/0174661中所披露的。

[0721] 在某些实施例中,GLS1i是如在W02013/078123或Mol Cancer Ther[分子癌症治疗学]2014;13:890-901中所披露的。

[0722] 在某些实施例中,GLS-1抑制剂具有式A1:



[0724] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0725] L代表 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $CH=CH$ 或环丙基,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取代,NH单元的任何氢可以被烷基取代,并且 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取代;

[0726] 对于每次出现,X独立地代表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取代;

[0727] 对于每次出现,Y独立地代表H或 $CH_2O(CO)R_7$;

[0728] 对于每次出现, R_7 独立地代表H或经取代或未经取代的烷基、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;

[0729] Z代表H或 $R_3(CO)$;

[0730] R_1 和 R_2 各自独立地代表H、烷基、烷氧基或羟基;

[0731] 对于每次出现, R_3 独立地代表经取代或未经取代的烷基、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、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基、杂芳氧基烷基或 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 、 $N(R_4)(R_5)$ 或 OR_6 ,其中任何游离羟基基团可被酰化形成 $C(O)R_7$;

[0732] R_4 和 R_5 各自独立地代表H或经取代或未经取代的烷基、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、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基,其中任何游离羟基基团可被酰化形成 $C(O)R_7$;

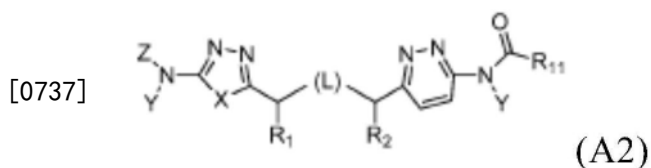
[0733] 对于每次出现, R_6 独立地代表经取代或未经取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰

基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基、或杂芳氧基烷基,其中任何游离羟基基团可被酰化形成C(O)R₇;并且

[0734] R₈、R₉和R₁₀各自独立地代表H或经取代或未经取代的烷基、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、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基,或R₈和R₉与它们所附接的碳一起形成碳环或杂环系统,其中任何游离羟基基团可被酰化形成C(O)R₇,并且其中R₈、R₉和R₁₀中的至少两个不是H。

[0735] 在某些实施例中,GLS1i是如在WO 2014/078645中所披露的。

[0736] 在某些实施例中,GLS-1抑制剂具有式A2:



[0738] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0739] L代表CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、CH₂、CH₂S、SCH₂、CH₂NHCH₂、CH=CH或环丙基,优选CH₂CH₂,其中CH或CH₂单元的任何氢原子可以被烷基或烷氧基取代,NH单元的任何氢可以被烷基取代,并且CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂或CH₂的CH₂单元的任何氢原子可以被羟基取代;

[0740] X代表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取代;

[0741] 对于每次出现,Y独立地代表H或CH₂O(CO)R₇;

[0742] 对于每次出现,R₇独立地代表H或经取代或未经取代的烷基、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;

[0743] Z代表H或R₃(CO);

[0744] R₁和R₂各自独立地代表H、烷基、烷氧基或羟基;

[0745] R₃代表经取代或未经取代的烷基、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、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基、杂芳氧基烷基或C(R₈)(R₉)(R₁₀)、N(R₄)(R₅)或OR₆,其中任何游离羟基基团可被酰化形成C(O)R₇;

[0746] 对于每次出现,R₄和R₅各自独立地代表H或经取代或未经取代的烷基、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、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基、或杂芳氧基烷基,其中任何游离羟基基团可被酰化形成C(O)R₇;

[0747] R₆代表经取代或未经取代的烷基、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、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基、或杂芳氧基烷基,其中任何游离羟基基团可被酰化形成C(O)R₇;

[0748] 对于每次出现,R₈、R₉和R₁₀各自独立地代表H或经取代或未经取代的烷基、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、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基,或R8和R9与它们所附接的碳一起形成碳环或杂环系统,其中任何游离羟基基团可被酰化形成C(O)R₇,并且其中R₈、R₉和R₁₀中的至少两个不是H;

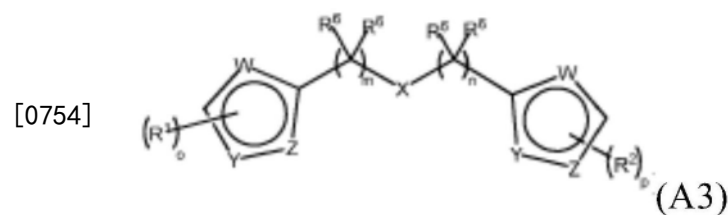
[0749] R₁₁代表芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基,其中芳基或杂芳基环被-OCHF₂或-OCF₃取代并且任选地被进一步取代,或R₁₁代表C(R₁₂)(R₁₃)(R₁₄)、N(R₄)(R₁₄)或OR₁₄,其中任何游离羟基基团可被酰化形成C(O)R₇;

[0750] R₁₂和R₁₃各自独立地代表H或经取代或未经取代的烷基、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、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基,其中任何游离羟基基团可被酰化形成C(O)R₇,并且其中R₁₂和R₁₃都不是H;并且

[0751] R₁₄代表芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基,其中芳基或杂芳基环被-OCHF₂或-OCF₃取代并且任选地被进一步取代。

[0752] 在某些实施例中,GLS1i是如在WO 2014/079011中所披露的。

[0753] 在某些实施例中,GLS-1抑制剂具有式A3:



[0755] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0756] X是C₃-C₇亚环烷基;

[0757] 每个W、Y和Z独立地是-S-、-CH=、-O-、-N=或-NH-,条件是W、Y和Z中的至少一个不是-CH=;

[0758] 每个R₁和R₂独立地是-NH₂、-N(R₃)-C(O)-R₄、-C(O)-N(R₃)-R₄、N(R₃)-C(O)-O-R₄、-N(R₃)-C(O)-N(R₃)-R₄或-N(R₃)-C(O)-SR₄;

[0759] 每个R₃独立地是氢、C₁₋₆烷基或芳基;

[0760] 每个R₄独立地是C₁₋₆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,它们中的每一者被0-3次出现的R₅取代;

[0761] 每个R₅独立地是C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆硫代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇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、卤代、氧代、-OH、-OCF₃、-SO₂-C₁₋₆烷基、-NO₂、-N(R₇)-C(O)-C₁₋₆烷基、-N(R₇)₂,或两个相邻的R₅部分与它们所附接的原子一起形成杂环基;

[0762] 每个R₆独立地是氢、氟、C₁₋₆烷基、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、N(CH₃)₂、或C₁₋₆烷氧基;

[0763] 每个R₇独立地是氢或C₁₋₆烷基;

[0764] m是0、1或2;

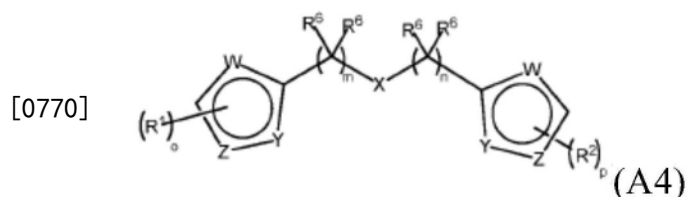
[0765] n是0、1或2;

[0766] o是1、2或3;并且

[0767] p是1、2或3。

[0768] 在某些实施例中, GLS1i是如在WO 2014/081925A1或US2014/0142081A1中所披露的。

[0769] 在某些实施例中, GLS-1抑制剂具有式A4:



[0771] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0772] X是键-S--S(O)-、-SO₂-、-CH=CH-、-NH-或-C(O)-;

[0773] 每个W、Y和Z独立地是-S-、-CH=、-CH=CH-、-CH=CR1-、-CR1=CR1-、-O-、-N=或-NH-, 条件是(1)对于每个环,W、Y和Z中的至少一个不是-CH=, 以及(2)当W之一是-S-并且同一环中的Y是N时, 则同一环中的Z不是-CH=;

[0774] 每个R₁和R₂独立地是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;

[0775] 每个R₃和R_{3a}独立地是氢、C₁₋₆烷基或芳基;

[0776] 每个R₄独立地是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, 它们中的每一者被0-3次出现的R₅取代, 或两个相邻的R₅部分与它们所附接的原子一起形成杂环基、杂芳基、环烷基或芳基;

[0777] 每个R₅独立地是氧代(=O)、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、卤代、-OH、-SH、-OCF₃、-SO₂C₁₋₆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, 其中每个芳基、杂芳基或杂环基进一步被0-3次出现的R₇取代;

[0778] 每个R₆独立地是氢、氟、OH或C₁₋₆烷基;

[0779] 每个R₇独立地是氢、C₁₋₆烷基、-OH、-SH、氰基、卤代、-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;

[0780] m是1、2或3;

[0781] n是1、2或3; 条件是当X是键时, m与n的和是3至6, 并且当X是-S-、-S(O)-、-SO₂-、-CH=CH-或-C(O)-时, m与n的和是2至4;

[0782] o是1、2或3; 并且

[0783] p是1、2或3。

[0784] 药物组合物

[0785] 虽然本文披露的化合物可能作为原始化学物质施用, 它们还可能作为药物配制品来提供。因此, 本文提供了药物配制品, 这些药物配制品包含本文披露的某些化合物中的一种或多种, 或者一种或多种其药学上可接受的盐、酯、前药、酰胺或溶剂化物, 以及一种或多种其药学上可接受的载体和任选地一种或多种其他治疗成分。这种或这些载体在与配制品的其他成分相容且对于其接受者无害的意义上必须是“可接受的”。适当的配制品取决于所

选择的施用途径。任何熟知的技术、载体和赋形剂可以适合地使用并且是本领域已知的；例如，在Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学]中。本文披露的药物组合物可用本领域中已知的任何方式进行制造，例如通过常规的混合、溶解、造粒、造糖衣丸、磨细、乳化、包囊、包埋或压片方法。

[0786] 配制品包括适合用于经口、肠胃外(包括皮下、皮内、肌内、静脉内、关节内和髓内)、腹膜内、经粘膜、经皮、直肠和局部(包括皮肤、经颊、舌下和眼内)施用的配制品，但最合适的途径可取决于例如接受者的病症和障碍。配制品可方便地以单位剂型呈现，并且可通过配药学领域公知的任何方法来制备。通常，这些方法包括使本披露的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、前药或溶剂化物(“活性成分”)与构成一种或多种辅助成分的载体缔合的步骤。一般，配制品通过以下过程制备：均匀且密切地使活性成分与液体载体或细粉碎的固体载体或与这两者缔合，然后如果需要的话，将产物塑形成所希望的配制品。

[0787] 施用途径

[0788] 口服施用

[0789] 本发明的化合物可以口服施用，包括吞咽，使化合物进入胃肠道，或包括舌下或口腔含化施用，使化合物从口直接吸收到血液流。

[0790] 用于口服施用的合适的组合物包括固体配制品如片剂、丸剂、扁囊剂、锭剂、以及硬或软的胶囊，其可包含液体、凝胶，粉末或颗粒。

[0791] 在片剂或胶囊剂型中，本发明药物的量可以是按重量计从约0.05%至约95%的剂型，更典型地按剂型的重量计从约2%至约50%。

[0792] 此外，片剂或胶囊可以包含崩解剂，其包含按重量计从约0.5%至约35%的剂型，更典型地从约2%至约25%的剂型。崩解剂的实例包括甲基纤维素、钠或钙羧甲基纤维素、交联羧甲基钠、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、淀粉等。

[0793] 在片剂中使用的合适的粘合剂，包括明胶、聚乙二醇、糖、树胶、淀粉、羟丙基纤维素等。在片剂中使用的合适的稀释剂，包括甘露醇、木糖醇、乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇和淀粉。

[0794] 在片剂或胶囊中使用的合适的表面活性剂和助流剂可以按重量计从约0.1%至约3%的量存在，并且包括聚山梨醇酯80、十二烷基硫酸钠、滑石和二氧化硅。

[0795] 在片剂或胶囊中使用的合适的润滑剂可以按重量计从约0.1%至约5%的量存在，并且包括硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸镁、硬脂酰醇富马酸钠等。

[0796] 片剂可通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备。压制片剂可通过在合适的机器中对任选地与粘合剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合的自由流动形式(诸如粉末或颗粒)的活性成分进行压制来制备。模制片剂可以通过在适合的机器中将用液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物模塑而制造。可将染料或颜料添加至到片剂中，以用于鉴别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0797] 液体配制品可以包括乳液、溶液、糖浆、酏剂和悬浮液，其可在软或硬的胶囊中使用。这种配制品可以包括药学上可接受的载体，例如，水、乙醇、聚乙二醇、纤维素、或油。该配制品还可以包括一种或多种乳化剂和/或助悬剂。

[0798] 用于口服施用的组合物可以配制为即刻释放或改进释放，包括延迟或持续释放，任选地具有肠溶包衣。

[0799] 在另一个实施例中,药物组合物包含治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

[0800] 肠胃外施用

[0801] 本发明的化合物可以通过注射,例如通过推注或连续输注直接施用到血流、肌肉或内部器官中。用于肠胃外施用的合适的方式包括静脉内、肌内、皮下动脉内、腹膜内、鞘内、颅内等。用于肠胃外施用的合适的装置包括注射器(包括带针和无针注射器)和输液装置。该配制品可以存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶。

[0802] 大多数肠胃外配制品是含有赋形剂(包括盐、缓冲剂、悬浮剂、稳定剂和/或分散剂)、抗氧化剂、抑菌剂、防腐剂和使配制品与预期接受者的血液等渗的溶质和碳水化合物的水溶液。

[0803] 肠胃外配制品也可以脱水的形式(例如通过冻干法)或作为无菌非水溶液来制备。这些配制品可以与合适的媒介物(如无菌水)一起使用。溶解度增强剂也可用于制备肠胃外溶液。

[0804] 用于肠胃外施用的组合物可被配制为即刻释放或改进释放,包括延迟或持续释放。还可将化合物配制为贮库制剂。此类长效配制品可通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内注射来施用。因此,例如,这些化合物可用合适的聚合物或疏水物质(例如作为在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂来配制,或被配制为微溶的衍生物,例如微溶的盐。

[0805] 局部施用

[0806] 本发明的化合物可以局部施用(例如施用于皮肤、粘膜、耳朵、鼻子或眼睛)或经皮施用。用于局部施用的配制品可以包括但不限于洗剂、溶液、霜剂、凝胶剂、水凝胶、软膏、泡沫剂、植入剂、贴剂等。用于局部施用配制品的药学上可接受的载体可包括水、乙醇、矿物油、甘油、聚乙二醇等。局部施用还可以通过(例如)电穿孔、离子电渗疗法、超声透入疗法等进行。

[0807] 典型地,局部施用的活性成分可以包含配制品的从0.001%至10%w/w(按重量计)。在某些实施例中,该活性成分可以包含多达10%w/w;小于5%w/w;从2%w/w至5%w/w;或包含配制品的从0.1%至1%w/w。

[0808] 用于局部施用的组合物可以配制为即刻释放或改进释放,包括延迟或持续释放。

[0809] 经直肠、经颊、和经舌下施用

[0810] 用于本发明化合物的直肠施用的栓剂可通过将活性药剂与合适的无刺激性的赋形剂混合来制备,这些赋形剂例如是可可脂,合成的单-、二-、或三甘油酯,脂肪酸或聚乙二醇,它们在常温下是固体,但在直肠温度下为液体,并因此熔化于直肠和释放药物。

[0811] 对于口腔或舌下施用,这些组合物可以常规方式采用片剂、锭剂、软锭剂或凝胶剂的形式。此类组合物可包含调味基质诸如蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶中的活性成分。

[0812] 吸入施用

[0813] 针对通过吸入施用,化合物可以方便地从吹入器、喷雾器加压包或其他递送气雾剂喷雾或粉末的方便的手段来递送。加压包可包含合适的推进剂,诸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可通过提供用于递送一个计量的量的阀门来确定。替代性地,用于通过吸入或吹入施用,根据本披露的化合物可采取干燥粉末组合物的形式,例如化合物和适合的粉末基质(诸如乳糖

或淀粉)的粉末混合物。粉末组合物可以单位剂型呈现在例如胶囊、药筒、明胶或泡罩包装中,可借助于吸入器或吹入器从中施用粉末。

[0814] 也可使用其他制药领域所公知的载体材料和施用方式。本发明的药物组合物可以通过任何药学上熟知的技术来制备,例如有效配制和施用程序。优选的单位剂量配制品是包含活性成分的(如本文所述的)有效剂量或其适当部分的那些。施用于患者的化合物的精确量是巡诊医生的职责。针对任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所使用的具体化合物的活性、年龄、体重、综合健康状况、性别、饮食、施用时间、施用途径、排泄率、药物组合、所治疗的确切障碍以及所治疗适应症或病症的严重程度。此外,施用途径可以取决于病症及其严重程度而变化。关于有效配制和施用程序的上述考虑在本领域中是众所周知的,并且在标准教科书中有所描述。药物的配制品在例如以下文献中描述:Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿制药科学],宾夕法尼亚州伊斯顿麦克出版公司(Mack Publishing Co., Easton, Pa.), 1975; Liberman等人编辑, Pharmaceutical Dosage Forms[药物剂型], 纽约州纽约市马塞尔德克尔公司(Marcel Dekker, New York, N.Y.), 1980; 以及Kibbe等人编辑, Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.) [药物赋形剂手册(第3版)], 华盛顿美国医药学会(American Pharmaceutical Association, Washington), 1999。

[0815] 治疗方法

[0816] 本发明的方法可用以治疗需要治疗的任何受试者。受试者或患者的实例包括但不限于人、猴、鹿、骆驼、宠物和伴侣动物(包括但不限于狗、猫、马、兔和豚鼠); 家畜(包括但不限于牛、水牛、野牛、骡、山羊、绵羊和猪)。在一个实施例中, 受试者是人。

[0817] 本发明的方法提供了用于治疗若干种疾病和障碍的谷氨酰胺酶抑制剂或抑制谷胱甘肽产生的化合物的施用。谷氨酰胺酶抑制剂可以是例如GLS-1抑制剂或GLS-1的选择性抑制剂。在一个实施例中, 谷氨酰胺酶抑制剂是化合物1、化合物2或选自表1的化合物。

[0818] 在一个实施例中, 障碍是癌症, 包括但不限于膀胱癌、骨髓癌、乳腺癌、中枢神经系统癌、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、胃系统癌、头颈癌、肾癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、肌肉癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、甲状腺癌或其变异体。在另一个实施例中, 障碍是卵巢癌, 包括但不限于高分级浆液性卵巢癌(HGSOC)或不可切除或复发性HGSOC。

[0819] 在一个实施例中, 本文提供了一种治疗疾病或障碍的方法, 该方法包括施用谷氨酰胺酶抑制剂或抑制谷胱甘肽产生的化合物。如上所提供的, 疾病或障碍的实例包括但不限于癌症。如上所提供的, 谷氨酰胺酶抑制剂的实例包括但不限于GLS-1抑制剂或GLS-1的选择性抑制剂。

[0820] 在另一个实施例中, 本文提供了用作药物的谷氨酰胺酶抑制剂或抑制谷胱甘肽产生的化合物。例如, 本文提供了谷氨酰胺酶抑制剂或抑制谷胱甘肽产生的化合物, 其用于治疗疾病或障碍(包括但不限于多种癌症的治疗)的药物。在某些实施例中, 癌症是卵巢癌, 包括但不限于HGSOC或不可切除或复发性HGSOC。如上所提供的, 谷氨酰胺酶抑制剂可以是例如GLS-1抑制剂或GLS-1的选择性抑制剂。

[0821] 在又一个实施例中, 本文提供了谷氨酰胺酶抑制剂或抑制谷胱甘肽产生的化合物用于在制造药物中的用途。例如, 本文提供了谷氨酰胺酶抑制剂或抑制谷胱甘肽产生的化合物在制造用于治疗疾病或障碍(包括但不限于多种癌症的治疗)的药物中的用途。在某

些实施例中,癌症是卵巢癌,包括但不限于HGSOC或不可切除或复发性HGSOC。谷氨酰胺酶抑制剂可以是例如GLS-1抑制剂或GLS-1的选择性抑制剂。在一个实施例中,谷氨酰胺酶抑制剂是化合物1、化合物2或选自表1的化合物。

[0822] 在一些实施例中,癌症是膀胱癌、骨髓癌、乳腺癌、中枢神经系统癌、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、胃系统癌、头颈癌、肾癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、肌肉癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、甲状腺癌或其变异体。在某些实施例中,癌症是卵巢癌,包括但不限于HGSOC。

[0823] 在一些实施例中,本文所述的方法被用于治疗疾病或病症,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的GLS-1抑制剂或其药学上可接受的盐,其中该病症是已发展成对化疗药物和/或电离辐射产生抗性的癌症。在某些实施例中,癌症是卵巢癌,包括但不限于HGSOC或不可切除或复发性HGSOC。谷氨酰胺酶抑制剂可以是例如GLS-1抑制剂或GLS-1的选择性抑制剂。在一个实施例中,谷氨酰胺酶抑制剂是化合物1、化合物2或选自表1的化合物。

[0824] 组合物与组合疗法

[0825] 本发明的化合物可单独或与其他药学活性化合物组合用于治疗(例如)在上文披露的那些病症。本发明的一种或多种化合物与一种或多种其他药学活性化合物可同时(以相同的剂型或以不同的剂型)或顺序施用。相应地,在一个实施例中,本发明包括通过向受试者施用治疗有效量的本发明的一种或多种化合物和一种或多种另外的药学活性化合物来治疗病症的方法。

[0826] 在另一个实施例中,本文提供了与一种或多种另外的药学活性化合物组合用作药物的谷氨酰胺酶抑制剂或抑制谷胱甘肽产生的化合物。在又一个实施例中,本文提供了谷氨酰胺酶抑制剂或抑制谷胱甘肽产生的化合物和一种或多种另外的药学活性化合物用于制造药物的用途。例如,本文提供了谷氨酰胺酶抑制剂或抑制谷胱甘肽产生的化合物和一种或多种另外的药学活性化合物在制造用于治疗疾病或障碍(包括但不限于多种癌症的治疗)的药物中的用途。

[0827] 在另一个实施例中,提供了一种药物组合物,该药物组合物包括一种或多种本发明的化合物、一种或多种另外的药学活性化合物和药学上可接受的载体。

[0828] 在另一个实施例中,一种或多种另外的药学活性化合物选自抗癌药物、抗增殖药物和抗炎药物。在某些实施例中,抗癌剂选自铂基药剂、紫杉烷基药剂、免疫疗法、和靶向疗法。在某些实施例中,靶向疗法是MEK激酶、HSP90、CDK4或mTOR途径的抑制剂。

[0829] 本文披露的谷氨酰胺酶抑制剂(例如GLS-1抑制剂)还任选地与其他治疗试剂组合使用,这些治疗试剂是根据他们对于待治疗的病症的治疗值来选择的。通常,本文所述的化合物和在采用组合疗法的实施例中的其他药剂不必在同一药物组合物中施用,由于具有不同的物理和化学性质,任选地通过不同途径来施用。通常,首次施用是根据已建立的方案来进行,然后是基于观察到的效果,剂量、施用方式和施用时间随后进行改变。在某些情况下,如本文所披露,适合将谷氨酰胺酶抑制剂化合物与其他治疗剂组合施用。仅通过实例,谷氨酰胺酶抑制剂的治疗有效性通过施用另一种也具有治疗益处的治疗剂(其也包括治疗方案)被提高。无论所治疗的疾病、障碍或病症如何,患者经历的整体益处是两种治疗剂的简单加和,或者患者经历增强的(即,协同)益处。替代性地,如果本文披露的化合物具有副作

用,则可能合适的是施用减少该副作用的药剂;或者本文所述的化合物的治疗有效性可通过施用佐剂来增强。

[0830] 当药物在治疗组合中使用时,治疗有效剂量有所改变。用实验方法确定在组合治疗方案中使用的药物和其他药剂的治疗有效剂量的方法是记录的方法。组合治疗还包括在不同时间开始和停止以辅助临床管理患者的定期治疗。在任何情况下,多种治疗剂(其中一种是如本文所披露的谷氨酰胺酶抑制剂(例如GLS-1抑制剂))可以任何顺序施用或同时施用。如果同时施用,则多种治疗剂任选地以单种统一形式或以多种形式(仅通过举例的方式,作为单一丸剂或作为两种分开的丸剂)提供。

[0831] 在一些实施例中,治疗剂中的一种以多剂量给出,或者两者都以多剂量给出。如果不是同时施用,多剂量之间的时间任选地在大于0周到小于12周之间变化。

[0832] 此外,组合方法、组合物和配制品不限于仅使用两种试剂,也设想使用多种治疗组合。可以理解的是,治疗、预防和改善一种或多种病症(从中观察到缓解的病症)的剂量方案根据各种因素任选地改变。这些因素包括受试者患有的障碍,以及受试者的年龄、体重、性别、饮食、和医疗状况。因此,在一些实施例中,实际应用的剂量方案变化很大,从而偏离本文所述的剂量方案。

[0833] 本文披露的构成组合疗法的药物制剂是任选的组合剂型或旨在基本上同时施用的分开的剂型。构成组合疗法的药物制剂任选地依次施用,其中任一药剂通过要求两步施用的方案来施用。两步施用方案任选地要求活性药剂的顺序施用或分开的活性剂的间隔施用。多次施用步骤之间的时间范围从几分钟到几个小时,取决于各药物制剂的特性,例如药物制剂的效力、溶解度、生物利用度、血浆半衰期和动力学情况。

[0834] 在另一个实施例中,谷氨酰胺酶抑制剂(例如GLS1i)任选地与给患者提供另外的益处的程序组合使用。谷氨酰胺酶抑制剂和任何另外的疗法任选地在疾病或病症的发生之前、过程中或之后施用,并且施用含有谷氨酰胺酶抑制剂(例如GLS1i)的组合物的时间在一些实施例中是变化的。因此,例如,谷氨酰胺酶抑制剂用作预防,并且对倾向发展病症或疾病的受试者连续施用以防止疾病或病症的发生。谷氨酰胺酶抑制剂(例如GLS1i)和组合物任选地施用症状发作期间或症状刚刚发作之后的受试者。虽然已经示出和在本文所述了本发明的实施例,仅通过举例的方式来提供这样的实施例对本领域技术人员将是显而易见的。许多变化、改变和替换将会对本领域的技术人员发生而不脱离本发明的范围。应当理解的是,在本发明的一些实施例中,本文所描述的实施例的各种替代在实施本发明中应用。

[0835] 本文披露的谷氨酰胺酶抑制剂(例如GLS1i)可以与抗癌药物组合使用,这些抗癌药物包括但不限于以下种类:烷化剂、抗代谢物、植物生物碱和萜类化合物、拓扑异构酶抑制剂、细胞毒性抗生素、血管生成抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。

[0836] 针对在治疗或减弱癌症和肿瘤疾病中的使用,谷氨酰胺酶抑制剂可以最优地与以下抗癌剂的非限制性实例中的一种或多种一起使用,这些抗癌剂包括但不限于:

[0837] 1) 涉及一种或多种DNA损伤修复(DDR)途径的蛋白质的抑制剂或调节剂,诸如:

[0838] a. PARP1/2,包括但不限于:奥拉帕尼、尼拉帕尼、卢卡帕尼;

[0839] b. 检查点激酶1 (CHK1),包括但不限于:UCN-01、AZD7762、PF477736、SCH900776、MK-8776、LY2603618、V158411和EXEL-9844;

[0840] c. 检查点激酶2 (CHK2),包括但不限于:PV1019、NSC 109555和VRX0466617;

- [0841] d. 双重CHK1/CHK2, 包括但不限于: XL-844、AZD7762和PF-473336;
- [0842] e. WEE1, 包括但不限于: MK-1775和PD0166285;
- [0843] f. ATM, 包括但不限于KU-55933,
- [0844] g. DNA依赖性蛋白激酶, 包括但不限于NU7441和M3814; 和
- [0845] h. DDR中涉及的另外的蛋白质;
- [0846] 2) 一个或多个免疫检查点的抑制剂或调节剂, 包括但不限于:
- [0847] a. PD-1抑制剂, 诸如纳武单抗(OPDIVO)、帕博利珠单抗(KEYTRUDA)、皮地珠单抗(CT-011)和AMP-224(AMPLIMUNE);
- [0848] b. PD-L1抑制剂, 诸如阿特朱单抗(TECENTRIQ)、阿维单抗(Bavencio)、度伐单抗(Imfinzi)、MPDL3280A(Tecentriq)、BMS-936559和MEDI4736;
- [0849] c. 抗CTLA-4抗体, 诸如伊匹单抗(YERVOY)和CP-675,206(TREMELIMUMAB);
- [0850] d. T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域3(Tim-3)的抑制剂;
- [0851] e. T细胞活化的V结构域Ig抑制基因的抑制剂(Vista);
- [0852] f. B/T淋巴细胞弱化因子(BTLA)的抑制剂;
- [0853] g. 淋巴细胞活化基因3(LAG3)的抑制剂; 和
- [0854] h. T细胞免疫球蛋白和基于免疫受体酪氨酸的抑制性基序结构域(TIGIT)的抑制剂;
- [0855] 3) 端粒酶抑制剂或端粒DNA结合化合物;
- [0856] 4) 烷化剂, 包括但不限于: 苯丁酸氮芥(LEUKERAN)、奥沙利铂(ELOXATIN)、链脲菌素(ZANOSAR)、达卡巴嗪、异环磷酰胺、洛莫司汀(CCNU)、甲苄肼(MATULAN)、替莫唑胺(TEMODAR)和噻替哌;
- [0857] 5) DNA交联剂, 包括但不限于: 卡莫斯汀、苯丁酸氮芥(LEUKERAN)、卡铂(PARAPLATIN)、顺铂(PLATIN)、白消安(MYLERAN)、美法仑(ALKERAN)、丝裂霉素(MITOSOL)和环磷酰胺(ENDOXAN);
- [0858] 6) 抗代谢物, 包括但不限于: 克拉屈滨(LEUSTATIN)、阿糖胞苷(ARA-C)、巯基嘌呤(PURINETHOL)、硫鸟嘌呤、喷司他丁(NIPENT)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(阿糖胞苷、ARA-C)、吉西他滨(GEMZAR)、氟尿嘧啶(5-FU、CARAC)、卡培他滨(XELODA)、亚叶酸(FUSILEV)、甲氨蝶呤(RHEUMATREX)和雷替曲塞;
- [0859] 7) 抗有丝分裂剂, 通常是植物生物碱和萜类化合物或其衍生物, 包括但不限于: 紫杉烷类(诸如多西他赛(TAXITERE)、紫杉醇(ABRAXANE、TAXOL))、长春花生物碱(诸如长春新碱(ONCOVIN)、长春碱、长春地辛和长春瑞滨(NAVELBINE));
- [0860] 8) 拓扑异构酶抑制剂, 包括但不限于: 安吡啶、喜树碱(CTP)、金雀异黄酮(genisten)、伊立替康(CAMPTOSAR)、拓扑替康(HYCANTIN)、阿霉素(ADRIAMYCIN)、柔红霉素(CERUBIDINE)、表柔比星(ELLENCE)、ICRF-193、替尼泊苷(VUMON)、米托蒽醌(NOVANTRONE)和依托泊苷(EPOSIN);
- [0861] 9) DNA复制抑制剂, 包括但不限于: 氟达拉滨(FLUDARA)、阿非迪霉素、更昔洛韦和西多福韦;
- [0862] 10) 核糖核苷二磷酸还原酶抑制剂, 包括但不限于: 羟基脲;
- [0863] 11) 转录抑制剂, 包括但不限于: 放线菌素D(更生霉素、COSMEGEN)和普拉卡霉素

(光神霉素)；

[0864] 12) DNA裂解剂,包括但不限于:博来霉素(BLENOXANE)、伊达比星,

[0865] 13) 细胞毒性抗生素,包括但不限于:放线菌素D(更生霉素、COSMEGEN),

[0866] 14) 芳香酶抑制剂,包括但不限于:氨鲁米特、阿那曲唑(ARIMIDEX)、来曲唑(FEMARA)、伏氯唑(RIVIZOR)和依西美坦(AROMASIN);

[0867] 15) 血管生成抑制剂,包括但不限于:染料木黄酮、舒尼替尼(SUTENT)和贝伐单抗(AVASTIN);

[0868] 16) 抗类固醇和抗雄激素,包括但不限于:氨鲁米特(CYTADREN)、比卡鲁胺(CASODEX)、环丙孕酮、氟他米特(EULEXIN)、尼鲁米特(NILANDRON);

[0869] 17) 酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于:伊马替尼(GLEEVEC)、厄洛替尼(TARCEVA)、拉帕替尼(TYKERB)、索拉非尼(NEXAVAR)和阿昔替尼(INLYTA);

[0870] 18) mTOR抑制剂,包括但不限于:依维莫司、替西罗莫司(TORISEL)和西罗莫司;

[0871] 19) 单克隆抗体,包括但不限于:曲妥珠单抗(HERCEPTIN)和利妥昔单抗(RITUXAN);

[0872] 20) 凋亡诱导剂,诸如虫草素;

[0873] 21) 蛋白合成抑制剂,包括但不限于:克林霉素、氯霉素、链霉素、茴香霉素和环己酰亚胺;

[0874] 22) 抗糖尿病药,包括但不限于:二甲双胍和苯乙双胍;

[0875] 23) 抗生素,包括但不限于:

[0876] a. 四环素,包括但不限于:强力霉素

[0877] b. 红霉素,包括但不限于:阿奇霉素;

[0878] c. 双甘氨酸,包括但不限于:替加环素;

[0879] d. 抗寄生虫剂,包括但不限于:恩波吡维铵;

[0880] e. β -内酰胺类,包括但不限于青霉素和头孢菌素;

[0881] f. 蒽环类抗生素,包括但不限于:柔红霉素和阿霉素;

[0882] g. 其他抗生素,包括但不限于:氯霉素、丝裂霉素C和放线菌素;

[0883] 24) 抗体治疗剂,包括但不限于:莫罗单抗-CD3、英夫利昔单抗(REMICADE)、阿达木单抗(HUMIRA)、奥马珠单抗(XOLAIR)、达克珠单抗(ZENAPAX)、利妥昔单抗(RITUXAN)、替伊莫单抗(ZEVALIN)、托西莫单抗(BEXXAR)、西妥昔单抗(ERBITUX)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN)、本妥昔单抗(ADCETRIS)、阿仑单抗(CAMPATH-1H)、Lym-1(ONCOLYM)、伊匹单抗(YERVOY)、维他辛(vitaxin)、贝伐单抗(AVASTIN)和阿昔单抗(REOPRO);和

[0884] 25) 其他药剂,例如卡介苗(B-C-G);布舍瑞林(ETILAMIDE);氯喹(ARALEN);氯膦酸盐、帕米膦酸二钠和其他的二膦酸盐;秋水仙碱;脱甲绿胶酶素;二氯乙酸盐;雌莫司汀;非格司亭(NEUPOGEN);氟氢可地松(FLORINEF);戈舍瑞林(ZOLADEX);干扰素;亚叶酸;亮丙瑞林(LUPRON);左旋咪唑;氯尼达明;美司钠;二甲双胍;米托坦(o,p'-DDD,LYSODREN);诺考达唑;奥曲肽(SANDOSTATIN);哌立福辛;卟菲尔钠(尤其是与光线疗法和放射疗法结合);苏拉明;三苯氧胺;二茂基二氯化钛;维甲酸;合成类固醇例如氟甲睾酮(HALOTESTIN);雌激素类例如雌二醇、己烯雌(DES)、和双烯雌酚;孕酮例如醋酸甲羟孕酮(MPA)和甲地孕酮;和睾酮;

[0885] 当受试者正在遭受或具有遭受炎症病症的风险时,本文披露的谷氨酰胺酶抑制剂

(例如GLS1i)化合物可以任选地与治疗炎性病症的一种或多种药剂或方法以任意组合一起使用。用于治疗自身免疫和/或炎性病症的治疗剂/治疗,包括(但不限于)以下实例中的一种:

[0886] 1) 皮质类固醇,包括但不限于可的松、地塞米松和甲基强的松龙;

[0887] 2) 非甾体抗炎药 (NSAID), 包括但不限于布洛芬、萘普生、扑热息痛、阿司匹林、非诺洛芬 (NALFON)、氟比洛芬 (ANSAID)、酮洛芬、奥沙普秦 (DAYPRO)、双氯芬酸钠 (VOLTAREN)、双氯芬酸钾 (CATAFLAM)、依托度酸 (LODINE)、吲哚美辛 (INDOCIN)、酮咯酸 (TORADOL)、舒林酸 (CLINORIL)、托美丁 (TOLECTIN)、甲氯芬那酸 (MECLOMEN)、甲芬那酸 (PONSTEL)、萘丁美酮 (RELAFEN) 和吡罗昔康 (FELDENE);

[0888] 3) 免疫抑制剂,包括但不限于甲氨蝶呤 (RHEUMATREX)、来氟米特 (ARAVA)、硫唑嘌呤 (IMURAN)、环孢菌素 (NEORAL、SANDIMMUNE)、他克莫司和环磷酰胺 (CYTOXAN);

[0889] 4) CD20阻断剂,包括但不限于利妥昔单抗 (RITUXAN);

[0890] 5) 肿瘤坏死因子 (TNF) 阻断剂,包括但不限于依那西普 (ENBREL)、英利昔单抗 (REMICADE) 和阿达木单抗 (HUMIRA);

[0891] 6) 白介素-1受体拮抗剂,包括但不限于阿那白滞素 (KINERET);

[0892] 7) 白介素-6抑制剂,包括但不限于托珠单抗 (ACTEMRA);

[0893] 8) 白介素-17抑制剂,包括但不限于AIN457;

[0894] 9) Janus激酶抑制剂,包括但不限于托法替尼 (tasocitinib); 和

[0895] 10) syk抑制剂,包括但不限于福他替尼 (fostamatinib)。

[0896] 用于制备化合物的一般合成方法

[0897] 可使用本领域技术人员已知的方法来制备可用于本发明方法的化合物。用于制备本发明化合物的起始材料是可商购的或可以使用本领域已知的常规方法制备。

[0898] 生物学测定

[0899] 以下是可用于本发明方法的生物学测定的实例。本文提供的测定不是限制性的,并且本领域技术人员现在已知或以后发现的其他测定也可用于与以下提供的测定相同的目的。

[0900] 本文披露的化合物作为GLS-1抑制剂具有活性。合成并测试了表1中披露的某些化合物,并且这些化合物具有小于100nM的IC₅₀。

[0901] 本文披露的化合物还具有抑制OVCAR8癌细胞增殖的活性。合成并测试了表1中披露的化合物,并且这些化合物具有小于100nM的IC₅₀。

[0902] 甘油溶解缓冲液配方

		最终浓度
[0903]	2ml 1M Tris-HCl pH 7.4	20mM
	3ml 5M NaCl	150mM
	15ml 100%甘油	15%
[0904]	1ml 100% Triton-X 100	1%
	79 ml 蒸馏水	(共 100 ml)

[0905] 在使用前,向每1ml添加:100ul 10%SDS,5ul 200mM PMSF,10ul HALT蛋白酶,1ul Benzonase(全能核酸酶)

[0906] 细胞活力或细胞增殖测定

[0907] 细胞培养基:除非另有说明,否则所有细胞均在具有2mM谷氨酰胺+10%FBS(Gibco16000-044)的RPMI-1640(Gibco11875-119)中生长。

[0908] 将细胞以密度铺板在96孔黑色Corning Costar 3603中,以允许在第0天整个实验中对数期生长(见下表)。使细胞沉降并附着过夜。对于每种浓度和检查的对照,将细胞一式三份铺板。在第1天,从细胞中移出培养基,并用指示浓度的GLS-1抑制剂(起始浓度1μM,以1:3稀释至0.004μM的终浓度)、0.01%DMSO或1μM星形孢菌素(如所指示的)替换为RPMI-1640+10%透析FBS(Gibco26400-044)。将细胞与化合物或相关对照一起孵育72小时。在第4天,处理后72小时,按照制造商的说明使用Cell Titer Glo(PromegaG7573)分析细胞。在PheraStarFS读板器上以发光模式读取板。收集数据,对重复数据进行平均,计算标准偏差,并通过非线性回归分析使用四(4)个参数进行分析,从而为每个测试的细胞系生成IC50。

[0909]

细胞系	铺板的细胞/孔(96孔)
OVCAR8	2,500
TOV21G	2,000
COV504	2,000
ES-2	1,750
MCAS	1,000
OV56	1,250
OAW-42	4,000
OVCAR429	1,250
PA-1	1,000
OVCAR432	1,000

[0910]

OVCAR420	2,000
OVCAR433	1,250
OVCAR5	1,000
OV7	4,000
SK-OV-3	1,250
OV90	7,500
OAW-28	4,000
EFO27	1,250
OV17R	5,000
IGROV1	2,000
FUOV1	7,000
EFO21	5,000
OVCAR4	3,750
A2780	4,000
SW626	2,000

[0911] 谷胱甘肽水平分析: 在第0天, 将细胞以10,000个细胞/孔的量铺板在96孔Corning Costar 3603中。使细胞沉降并附着过夜。对于每种浓度和检查的对照, 将细胞一式三份铺板。在第1天, 从细胞中移出培养基, 并用指示浓度的化合物1 (起始浓度1 μ M, 以1:3稀释至0.004 μ M的终浓度) 或0.01% DMSO (如所指示的) 替换为RPMI-1640+10% 透析FBS (Gibco26400-044)。将细胞与化合物或相关对照一起孵育24小时。在第2天, 处理后24小时, 按照制造商的说明使用GSH-Glo (PromegaV6912) 分析细胞。在PheraStarFS读板器上以发光模式读取板。铺板重复的孔, 然后用结晶紫染色, 以纠正如下所述的细胞生长差异。

[0912] GLS-1酶活性测定

[0913] 以下是可用于评估可用于本发明方法的化合物的生物学功效或确定化合物是否为GLS-1的选择性抑制剂的测定的非限制性实例。

[0914] 可以通过双偶联酶促测定来评估通过不同浓度的抑制剂对纯化的重组人GAC的抑制。由谷氨酰胺酶反应产生的谷氨酸被谷氨酸氧化酶用来产生 α -酮戊二酸、氨和过氧化氢。此过氧化氢随后被辣根过氧化物酶用于在Amplex UltraRed存在下产生试卤灵。测定缓冲液由50mM HEPES (pH 7.4)、0.25mM EDTA和0.1mM Triton X-100组成。在与抑制剂孵育 (在室温下10分钟) 之前, 将GAC与磷酸钾 (室温下10分钟) 一起孵育。最终反应条件如下: 2nM GAC, 50mM磷酸钾, 100mU/mL谷氨酸氧化酶 (西格马公司 (Sigma)), 1mM谷氨酰胺 (西格马公司), 100mU/mL辣根过氧化物酶 (西格马公司), 75 μ M Amplex UltraRed (生命科技公司 (Life Technologies)) 和1% (v/v) DMSO。在动力学或终点模式 (在20分钟处), 在珀金埃尔默预想 (Perkin Elmer Envision) 板读数器 (激发530nm, 发射590nm) 上监测试卤灵的产生。使用四参数对数曲线拟合计算IC₅₀值。

[0915] 靶接合测定 (Target Engagement Assay)

[0916] 在第0天, 将OVCA细胞以10,000个细胞/孔的量铺板在96孔的Corning Costar 3603中。铺板后24h, 除去培养基, 并换成含1 μ M化合物1或0.01% DMSO (对照) 的培养基。在24h时, 从每个样本中收集100 μ l培养基。收集后将培养基冷冻在-80 $^{\circ}$ C。固定每种条件的一个孔, 并用结晶紫染色以标准化细胞数 (请参阅以下方案)。将所有结晶紫样本溶解并用于归一化收集的数据。使用配备有可测量相关化学物质的膜的YSI2950生物分析仪, 对收集的样本的谷氨酰胺和谷氨酸含量进行分析。

[0917] 结晶紫染色方案

[0918] 在无菌50ml管中将500mg结晶紫粉末与35ml 100%乙醇合并, 直至溶解。将混合物转移至1L烧杯中, 用ddH₂O洗涤管, 并将ddH₂O加入烧杯中至500ml最终体积。使用0.45 μ m过滤器对该混合物进行过滤灭菌。除去并丢弃培养基 (包括没有细胞作为背景的孔)。将50 μ l结晶紫染色+10% EtOH加入孔中, 并染色10min。从孔中去除污渍, 并丢弃到废物容器中。在大烧杯或冰桶中加水, 并将板在水中反复冲洗。将剩余的液体晃动到水槽中。将该板倒置, 暴露至少5小时以干燥。完全干燥后, 通过向所有染色的孔中添加100 μ l将其溶于10%乙酸中。5分钟后, 将所有孔移液混合, 并且再过5分钟后, 在Pherastar上OD 590nm读数。

[0919] DNA损伤染色和定量

[0920] 将OVCA8和OVCA420细胞接种在96孔Corning Costar3603板中, 并用0.01% DMSO或1 μ M化合物1处理48小时。然后将细胞用4%多聚甲醛固定, 并用0.5% TritonX100透化。将固定的细胞用抗 γ H2AX兔 (Bethyl IHC-00059) (1:500) 在37 $^{\circ}$ C染色2h。使用的二抗是Alexa

Fluor546驴抗兔 (Invitrogen A10040) (1:150) 与Hoechst 33342、三盐酸盐、三水合物 (Invitrogen, H3570) (1:1000) 在37℃下同时作用1h。使用带有Harmony软件的PerkinElmer High Content Screening System Operetta [PerkinElmer高含量筛选系统Operetta], 将DNA损伤测量为 γ H2AX信号/细胞核。首先, 使用Hoechst染色选择细胞核。然后, 根据细胞核的大小和形状对单个细胞进行门控。根据细胞核中最大的Hoechst强度排除凋亡和有丝分裂细胞。使用“Alexa 546通道中的发现点”分析块在门控核内鉴定了DNA损伤聚焦点。最后, 计算每个细胞平均的细胞核中所有“点”中Alexa 546的总强度, 或细胞核中点的总数。

[0921] 代谢组学样本制备

[0922] 在处理前24小时 (24h), 将OVCAR8细胞以每10cm培养皿 3×10^6 个细胞进行铺板, 并将OVCAR429、IGROV1和OVCAR4分别以每10cm培养皿 3.5×10^6 个细胞进行铺板。在第零天 (d.0) 的零时 (t.0), 将细胞用0.01% DMSO, 1 μ M、100nM或10nM的化合物1处理24h。在第1天 (d.1), 收获前2小时 (2h), 将样本用5mL含10% 透析FBS的培养基洗涤。将10mL培养基加入板中, 并将板返回培养箱2h。然后从板上吸出培养基, 并立即添加4mL 80%的冷MeOH (-80℃)。将板在-80℃下孵育15分钟。然后用细胞刮板刮擦细胞以释放细胞, 同时将板保持在干冰上。收集MeOH/细胞裂解物混合物, 并转移至干冰上的锥形管中。将管在4℃冷冻离心机中全速离心5分钟。通过倾析将上清液转移到干冰上的另一组锥形管中。将剩余的沉淀重新悬浮在500 μ L的冷MeOH中, 并将混合物移至微量离心管中。将微量离心管在4℃冷冻微量离心机中全速旋转5分钟。将上清液与先前收集的上清液一起转移至锥形管中。将此步骤重复2次。将1mL收集的上清液转移至预先标记的样本/提交管中, 并提交用于通过speedvac进行干燥。然后将样本提交至贝斯以色列女执事医疗中心 (Beth Israel Deaconess Medical Center) 质谱核心设施, 使用Agilent SCIEX 5500QTRAP通过LC MS/MS分析以描述258种代谢物 (Yuan, M., 等人 Nature Protocols [自然实验手册] 2012, 7(5) 872-81)。

[0923] 代谢组学样本分析

[0924] 使用Bioconductor's limma软件包中的适度t检验功能对代谢产物水平进行了差异丰度分析 (Smyth 2005)。将归一化因子应用于代谢物峰数据以考虑细胞计数的变化。通过首先将向量Nmed定义为一组样本中每种代谢物的中值峰面积, 来计算归一化因子。接下来, 对于样本i, 通过将代谢物峰面积除以Nmed来计算倍数变化向量FCi。将样本i的比例因子设置为FCi的中值。代谢物水平的显著变化定义为丰度变化至少增加/降低1.5倍, 以及t检验p值 ≤ 0.05 。这些符号根据具有以下截止值的p值进行分配: +=p>0.005和p ≤ 0.05 , *=p>0.00005和p ≤ 0.005 , **=p ≤ 0.00005 。

[0925] 基因表达分析

[0926] 每种条件一式三份进行Affymetrix U133 Plus2.0微阵列。结合默认选项 (具有背景校正、分位数归一化和对数转换) 使用了稳健的多阵列平均 (RMA) 方法, 以使用R/Bioconductor's affy软件包对批次中的原始数据进行归一化 (Irizarry等人2003)。使用Bioconductor's limma软件包中的适度t检验功能进行了差异表达分析 (Smyth 2005)。如果FDR校正的p值小于0.05, 则基因称为差异表达。

[0927] 活性氧类产生的分析

[0928] 实验前一天, 将OVCAR-8和OVCAR420细胞接种在6孔培养皿中 (每孔250,000个细胞)。实验当天, 将细胞用0.01% DMSO或1 μ M化合物1处理24小时。第二天, 将分配的孔用过氧

化氢处理20-30分钟,作为ROS产生的阳性对照。然后将所有孔在37℃下用CM-H2DCFDA (5 μ M, 生命技术公司(Life Technologies))染色30分钟,用1X PBS洗涤,通过胰蛋白酶消化收获,然后重新悬浮在400 μ l无酚的RPMI培养基中。通过40 μ M细胞过滤器过滤细胞,并使用流式细胞仪(LSR Fortessa)进行分析。显示的值是整个群体平均荧光强度与DMSO相比的倍数变化。

[0929] 实例

[0930] 本发明的若干实施例提供在以下实例中。以下实例仅以说明的方式呈现,并帮助本领域普通技术人员使用本发明。这些实例并不旨在以任何方式另外限制本发明的范围。

[0931] 实例1.HGSOC细胞系对GLS抑制差异敏感。

[0932] 为了研究GLS在调节HGSOC细胞增殖中的作用,我们首先对设计为特异性抑制GLS-1的化学探针进行了表征。我们已经证实了这种工具化合物(化合物1)在偶联体外酶法测定中是GLS-1的有效抑制剂(IC₅₀7.5nM) (图1(a))。使用含有2nM GAC、50mM磷酸钾、100mU/mL谷氨酸氧化酶、1mM谷氨酰胺、100mU/mL HRP和75 μ M Amplex Ultra Red的双偶联酶法测定(pH 7.4)评估了不同浓度的化合物1对GAC的抑制作用。在珀金埃尔默预想(Perkin Elmer Envision)板读数器(激发530nm,发射590nm)上监测测试卤素的产生持续20min。

[0933] 在细胞中,化学探针抑制谷氨酰胺向谷氨酸的转化;GLS依赖性活性的量度(图1(b) - (e))。可以在用化合物1治疗后测量靶接合。为了测量化合物对细胞中GLS的活性,在用DMSO(对照)或化合物1处理的细胞外培养基样本中测量了谷氨酰胺向谷氨酸的转化。用化合物1处理细胞24小时,防止了谷氨酰胺向谷氨酸的转化(通过谷氨酸与谷氨酰胺的比率测量)。这种抑制作用可以通过细胞裂解液中GLU:GLN比率的降低来证明。

[0934] 有趣的是,尽管所有测试的细胞系均显示GLS活性降低,但只有部分细胞在GLS1i处理后显示出抗增殖反应(图2(a) - (b))。在OVCA系中观察到对GLS-1抑制的差异反应。用化合物1处理OVCAR8、OVCAR429、OVCAR4和IGROV1细胞系,并分析72小时活力。OVCAR8和OVCAR429对GLS1i显示nM敏感性,而OVCAR4和IGROV1细胞对使用GLS1i的治疗有抗性。

[0935] 还研究了在HGSOC中抑制GLS-1的潜在治疗益处。通过细胞筛选阶段(如上文在细胞活力或细胞增殖测定中所进行的),鉴定对GLS-1抑制非常敏感的HGSOC细胞系的亚群(“反应者”中IC₅₀ 2D活力 \leq 50nM;“无反应者”中 $>10\mu$ M)。图4显示瀑布图,其描绘了在一大组OVCA系中对GLS-1抑制的差异反应:(a) OVCAR8; (b) TOV21G; (c) COV504; (d) ES-2; (e) MCAS; (f) OV56; (g) OAW-42; (h) OVCAR429; (i) PA-1; (j) OVCAR432; (k) OVCAR420; (l) OVCAR433; (m) OVCAR5; (n) OV7; (o) SKOV3; (p) OV90; (q) OAW-28; (r) EF027; (s) OV17R; (t) IGROV-1; (u) FUOV-1; (v) EF021; (w) OVCAR4; (x) A2780; (y) SW626。这些细胞系以剂量反应用GLS1i处理,并在72小时后分析活力。OVCA系的亚集显示对GLS1i的低nM敏感性,而其他亚集则未显示任何反应。有趣的是,几乎所有系(反应者和无反应者)都显示出细胞内谷氨酸水平的急剧消减,表明谷氨酰胺酶被抑制。这表明,HGSOC细胞系的亚集对谷氨酰胺代谢具有特定的生存依赖性。

[0936] 实例2.GLS抑制改变了反应细胞系中的氧化还原平衡。

[0937] 为了查询谷氨酰胺酶在调节肿瘤代谢中的作用,进行了靶向液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)代谢组学研究,以全面表征GLS-1抑制后的代谢变化(图5和6)。量化的代谢物是:(TCA) (a) 富马酸; (b) 马来酸; (c) 草酰乙酸; (d) 柠檬酸; (e) 柠檬酸-异柠檬酸; (f) 异柠

柠檬酸; (g) α -酮戊二酸; (h) 琥珀酸; (谷氨酸合成) (i) 丙氨酸; (j) 天冬氨酸; (嘌呤) (k) AICA 核糖核苷酸 (AICAR); (l) 肌苷一磷酸 (IMP); (m) 肌苷; (n) 次黄嘌呤; (磷酸戊糖) (o) 5-磷酸核糖 (R5P); (p) 景天庚酮糖-7-磷酸 (S7P); (q) 景天庚酮糖-1,7-二磷酸 (SBP); (r) 3-磷酸甘油醛 (GAP); (s) 磷酸二羟基丙酮 (DHAP); (t) 赤藓糖4-磷酸 (E4P)。此分析揭示,“反应者”细胞系中的GLS-1抑制诱导了涉及多个途径的显著代谢变化,其中最显著的是TCA循环的中间体。

[0938] 与谷氨酰胺在调节细胞内氧化还原平衡中的作用一致, GLS-1抑制降低了谷胱甘肽的有效浓度, 并诱导了戊糖磷酸和核糖挽救途径的活性。有趣的是, 在“无反应者”HGSOC系中, 这些代谢途径的变化被忽略了, 证实了对谷氨酰胺的差异成瘾性。但是, 跨细胞系的一种常见反应是激活旨在通过天冬氨酸和丙氨酸代谢来补充细胞中谷氨酸池的代谢途径, 这表明当受到GLS-1抑制攻击时, 足以使“无反应”细胞系存活的可能补偿机制。

[0939] 通过甲醇提取分离裂解物后, 将用1 μ M化合物1处理24小时的OVCAR8、OVCAR429、OVCAR4和IGROV1细胞进行整体代谢谱分析。代谢物水平的变化反映了GLS-1抑制后细胞中谷氨酰胺的积累, 伴随着TCA循环活性的降低; 可能是由于谷氨酰胺回补减少所致。另外, 观察到游离核苷酸池的减少。这些降低的代谢活性伴随着戊糖磷酸途径活性的增加, 推测是为了在不存在谷胱甘肽 (所述谷胱甘肽衍生自GLS依赖性谷氨酰胺分解为谷氨酸) 的情况下维持氧化还原平衡, 并响应于化合物1处理而激活核糖挽救途径, 这表明细胞正试图维持核苷酸和硫醇池以应对谷氨酰胺分解的降低。应当指出, 在用化合物1处理的无反应系中, 这些代谢改变被忽略了或不存在。有趣的是, 在所有样本中, 用作谷氨酸合成替代起点的几种代谢物都减少了。这可能是通过GLS产生谷氨酸 (无谷氨酰胺向谷氨酸转化) 的替代机制。

[0940] 实例3. GLS抑制在OVCA细胞中诱导ROS和DNA损伤。

[0941] GLS依赖性是由OVCA反应细胞系中对谷氨酰胺依赖性、谷胱甘肽介导的氧化还原维持的成瘾驱动的。代谢谱分析与HGSOC细胞系的差异敏感性 (参见上述代谢组学样本制备和分析方案) 偶联表明, 谷氨酰胺衍生的谷胱甘肽在调节氧化还原平衡中起着重要作用。与该假设一致, GLS-1抑制在反应系中诱导细胞内谷胱甘肽的显著减少和活性氧类的同时增加 (图7和8)。在反应细胞系中用化合物1处理后, 谷胱甘肽水平降低了 - 在用化合物1处理后, 分析了细胞系中的GSH水平。如图7所示, 处理24小时 (1 μ M) 后, OVCAR420、OVCAR429和OVCAR8细胞中的GSH水平显著降低。代表性的无反应系OVCAR4在GLS-1抑制后未显示GSH水平的显著降低, 表明这些细胞具有维持氧化还原平衡的替代机制。

[0942] 如图8所示, GLS-1抑制后GSH的损失导致细胞内活性氧类 (ROS) 的积累。在用化合物1处理48h后, 通过用CM-H₂DCFDA (一般氧化应激的指示剂) 染色来分析细胞的细胞内ROS积累, 并通过流式细胞术进行分析。对于每种条件, 计算平均荧光强度可以比较对照样本和经处理样本之间的ROS积累。显示的是反应细胞: (a) OVCAR420; (b) OVCAR429, 其中x轴为GFP-A, 而y轴为计数。用化合物1 (1 μ M) 处理反应细胞48小时会诱导ROS积累, 这与细胞中GSH池的消耗有关。

[0943] GLS-1抑制导致细胞周期停滞。使用标准的BrdU掺入测定法分析细胞的细胞周期状态。如图9和10所示, 在用GLS1i处理24小时后, 反应细胞系显示出G1中细胞的积累, 其中在S期中经历了活跃DNA复制的细胞急剧耗尽。

[0944] GLS-1抑制诱导氧化应激, 导致DNA损伤的积累。将用DMSO或化合物1处理48小时的

HGSOC细胞用Hoechst染色剂(细胞核)和 γ H2AX抗体(DNA损伤)染色,然后通过高容量成像进行分析。计数和量化每个细胞核的 γ H2AX聚焦点。如图11所示,定量(显示的条形图)揭示用化合物1处理可诱导多个反应细胞系中的DNA损伤。此外,我们观察到了 γ H2AX聚焦点的积累,DNA损伤的标记物以及在GLS-1抑制后观察到的抗增殖作用的可能原因(图11)。

[0945] 将外源GSH应用于反应细胞系可挽救化合物1诱导的增殖缺陷。在72h的生长测定中,以指定的剂量用化合物1处理OVCAR420和OVCAR429细胞。同时,用化合物1处理的细胞的亚集接受了细胞可透过性GSH的应用(在化合物1处理时一次,在处理24h一次,以及在处理48h一次)。外源GSH的应用挽救了化合物1处理后受抑制的大部分细胞生长。用外源性谷胱甘肽处理后,挽救了GLS1i诱导的细胞增殖抑制(图12)。值得注意的是,在无反应细胞系中未观察到谷胱甘肽耗竭、ROS诱导或DNA损伤积累。这表明由于依赖谷氨酰胺衍生的谷胱甘肽来维持氧化还原平衡,HGSOC的亚群对GLS-1抑制剂敏感。同时,无反应系的代谢谱表明了维持氧化还原平衡的替代机制。

[0946] 实例4. 高ASNS表达提供了谷氨酸的替代来源,并赋予了对GLS抑制的抗性。

[0947] 接下来,寻求对GLS抑制的差异反应的分子见解。考虑到观察到的新陈代谢向补充谷氨酸池中涉及的途径的转移,注意力集中在产生谷氨酸的酶上(图13),其可使无反应系在没有GLS活性的情况下维持谷氨酸池并因此防止谷胱甘肽的消耗。

[0948] 查询了包括将天冬氨酸转化为天冬酰胺和谷氨酸的天冬酰胺合成酶(ASNS)以及将 α -酮戊二酸转化为丙酮酸和谷氨酸的谷氨酸丙酮酸转氨酶(GPT2)的酶。

[0949] 在反应细胞系和无反应细胞系中观察到产生谷氨酸的酶的差异表达。RNA分离后,将用1 μ M化合物1处理24小时的OVCAR8、OVCAR429、OVCAR4、OVCAR420和IGROV1细胞进行基因谱分析。数据分析揭示,与反应细胞系相比,几种产生谷氨酸的酶(例如天冬酰胺合成酶(ASNS)和谷氨酸丙酮酸转氨酶(GPT2))在OVCA无反应细胞系中具有更高的表达。此发现与代谢组学谱分析数据相关,该数据展示了谷氨酸合成中涉及的代谢物的变化。

[0950] 使用反相蛋白阵列(RPPA)或蛋白质印迹从细胞系谱分析中获得的数据显示,与反应系相比,ASNS在无反应细胞系中的表达增加(分别为图14(a)和(b))。图14描绘了OVCA细胞系中的RPPA蛋白表达分析。在反应细胞和无反应细胞系的亚集中比较了ASNS蛋白表达。在无反应细胞系中观察到较高的ASNS水平(未发表的数据)。

[0951] 图15显示跨越一组OVCA细胞系的ASNS表达的蛋白质印迹。筛选的细胞系是(a) A2780; (b) OVCAR4; (c) SW626; (d) OV56; (e) OVCAR420; (f) SKOV3 (g) OVCAR5; (h) OVCAR8; (i) OVCAR429; (j) OAW-28; (k) FUOV1; (l) OVCAR3; (m) OAW-42; (n) TOV21G; (o) COV504; (p) OVCAR433; (q) OVCAR432; (r) OV7。ASNS在OVCA细胞系中差异表达。与反应细胞系相比,不响应GLS1i的细胞具有更高的ASNS表达。这些增加的ASNS水平可能通过规避谷氨酰胺衍生的谷氨酸维持谷胱甘肽池的需要而使细胞能够应对GLS-1抑制。这些肿瘤能够通过天冬氨酸衍生的谷氨酸维持谷胱甘肽水平,并且因此对GLS-1抑制不敏感。

[0952] 实际上,通常不表达或几乎不表达ASNS的OVCAR8细胞中ASNS的过度表达赋予了对GLS1i的抗性(图16)。用编码ASNS构建体(ASNS OE-用未稀释的病毒上清液,ASNS OE 1:10或ASNS OE 1:100处理的细胞-分别用1:10或1:100的稀释病毒上清液处理的细胞)的病毒转导对GLS1i有反应且不表达ASNS的OVCAR8细胞(图15),并通过蛋白质印迹法进行分析(图16(a)和(b))。在72小时的增殖测定中,过表达ASNS的细胞显示出对化合物1的抗性(图16

(c))。综上所述,这些数据表明高ASNS表达可能充当对GLS1i反应的阴性预测指标。

[0953] 实例5.免疫组织化学染色可以确定ASNS水平并作为反应的预测因子。

[0954] ASNS的免疫组织化学(IHC)染色证实了反应者和无反应者之间的差异表达。为了查询在肿瘤中检测ASNS表达水平的可行性,建立了用于ASNS的IHC测定法。用针对ASNS的siRNA池处理表达高水平ASNS的OVCAR4细胞(图14和15)。在建立条件以提供ASNS表达的显著降低后(图17),制备这些细胞的细胞块(cytoblock)并通过IHC用几种抗体进行分析。图17显示了敲低ASNS蛋白的确认。将OVCAR4细胞用ASNS siRNA和非靶向对照(NTC)瞬时转染7小时。72小时后,裂解细胞并分离蛋白质。通过蛋白质印迹分析ASNS的敲低效率。结果显示,ASNS siRNA转染后,ASNS蛋白表达显著降低。

[0955] 优化了ASNS表达测定(图17(c)和(d)),并且一组反应者和无反应者细胞系的分析表明,高ASNS分数是HGSOC细胞系中响应的阴性预测指标(图18)。图17(c)和(d)显示ASNS免疫组织化学抗体验证。将图17中使用的转染细胞的等分试样收集、固定并处理以进行免疫组织化学染色。结果显示,ASNS siRNA转染后,ASNS表达显著降低。

[0956] 图18显示用于ASNS表达的IHC测定法可以分级对GLS-1抑制的反应。正常培养并收集OVCAR420、OVCAR429、OVCAR4和A2780(分别为图18(a)-(d))。对细胞沉淀进行编码以进行盲法分析并固定在细胞块中。样本由不知情的病理学家制备和分析,并根据ASNS表达进行评分。OVCAR429(化合物1IC₅₀=76nM)和OVCAR 420(化合物1IC₅₀=59nM)分别以4分的分级量表(-、+、++、+++)获得了-和-/++的分数。因此,正确预测了这些细胞系对GLS-1抑制的反应。相反,OVCAR4(对化合物1无反应)和A2780(对化合物1无反应)均获得+++的不知情评分,表明ASNS高表达,并预测对GLS-1抑制无反应。

[0957] 图19显示来自卵巢癌患者的组织微阵列说明了一线疗法难治性的患者中可执行的ASNS低群体。针对ASNS表达,从134例经历过一线疗法(包括铂基治疗(顺铂/Carbotaxol/等))的卵巢癌患者中收集的组织微阵列进行了染色。框内显示了TMA核心的示例染色,图示了ASNS的低表达对比高表达。来自这些核心评分的汇总揭示了24%的患者无ASNS表达,而另外44%的患者ASNS表达水平中等。预计这两个群体均对GLS-1抑制有反应。

[0958] 实例6.谷氨酰胺酶抑制作用抑制卵巢癌ASNS_低模型中的肿瘤生长。

[0959] 如图20(a)所示,OVCAR-8皮下异种移植瘤对GLS-1抑制敏感。将OVCAR-8细胞皮下植入无胸腺小鼠体内,使其生长成已建立的肿瘤。然后通过口服灌胃用化合物2处理动物三周(100mpk,每天两次)。在给药三周后,用化合物2处理导致明显的肿瘤生长抑制。

[0960] 图20(b)显示在卵巢癌的原位模型中,谷氨酰胺酶抑制作用抑制肿瘤进展。将SK-OV-3细胞注射到无胸腺裸鼠的腹腔中,使其生长7天。在第7天,用体内工具化合物处理动物以抑制GLS-1,并监测动物的临床疾病迹象。在第21天,用媒介物处理的动物开始表现出疾病负担的迹象,处死所有组并分析肿瘤结节的重量。与单独使用媒介物或紫杉醇(当前的护理剂标准)相比,用化合物2进行的单药治疗显示每只动物的结节总重显著降低。此外,与单独的化合物2治疗相比,化合物2和紫杉醇的组合显示出一些另外的益处。

[0961] 如图21所示,OVCAR-8肿瘤显示GLS-1抑制后谷氨酰胺代谢改变。将OVCAR-8肿瘤给药1、7或21天,然后从动物中收获。通过质谱分析肿瘤溶解产物中是否存在谷氨酰胺和谷氨酸。在三周的实验过程中,用GLS1i治疗的肿瘤显示出谷氨酸与谷氨酰胺的比率降低,证实了工具化合物的中靶活性。

[0962] 图22显示谷氨酰胺酶抑制降低体内增殖。将SK-OV-3细胞皮下植入无胸腺裸鼠中,并用化合物1处理动物3天。收获肿瘤,然后对磷酸-组蛋白H3(是细胞增殖的标记物)染色。显示了具有代表性的图像,以及不知情的病理学家的评分,表明使用单药剂谷氨酰胺酶抑制剂的治疗可降低体内增殖。

[0963] 实例7. 在患者源性肿瘤模型中抑制谷氨酰胺分解和肿瘤生长。

[0964] 当ASNS表达水平将反应和无反应细胞系分级时,我们询问这是否在临床上是可执行的患者人群,以及患者源性临床前模型是否会对GLSi产生反应。因此,我们测量了通过IHC从患者源性HGSOC异种移植模型中分离出的肿瘤组织中ASNS的表达。

[0965] 将从25例经历过一线疗法(包括铂基治疗(顺铂/carbotaxol/等))的卵巢癌患者收集的切片针对ASNS表达进行染色,并由受过训练的病理学家进行评估,并按4分制量表对纵向切片通过H&E染色通过组织病理学特征对卵巢癌亚型进行分级(图23(a))。评分为0的第一个模型未包括在进一步的研究中。

[0966]	1	OV15398
	2	OV15577
	3	OV5297
	4	OV5304
	5	OV5308
	6	OV5383
	7	OV5385
	8	OV5387
	9	OV5392
	10	OV15631
	11	OV15841
	12	OV5296
	13	OV5309
	14	OV5390
	15	OV13950
	16	OV13951
	17	OV14702
	18	OV14871
	19	OV14972
	20	OV15123
	21	OV15209
	22	OV15612
	23	OV15696
	24	OV5397

[0967] 在这24个剩余模型中,大约40%的切片为ASNS低的(图24(a))。一种特定的模型OV5392被证实为高分级浆液性亚型,并被选择用于后续体内研究。

[0968] 使用人肿瘤组织在ASNS^低HGSOC患者源性异种移植(PDX)模型中体内测试了化合物

2的抗肿瘤作用,该组织通过免疫组织化学被鉴定为ASNS^低,并通过组织学表型分析被表征为高分级浆液性亚型,被植入NOD/SCID小鼠中。

[0969] 在NOD/SCID小鼠中,化合物2作为单一药剂抑制ASNS^低PDX异种移植物的肿瘤生长(图23(b))。在此实验中,以100mg/kg的剂量口服BID施用化合物2持续39天抑制了肿瘤生长(TGI=50%,用化合物2治疗后的肿瘤体积与媒介物对照相比, $p<0.0001$)。这些数据表明,化合物2能够在患者源性肿瘤模型中抑制谷氨酰胺分解和肿瘤生长,并且与标准护理化学疗法的组合可能具有显著的另外的益处。

[0970] 实例8.谷氨酰胺酶抑制剂对低水平ASNS的细胞表现出抗增殖作用。

[0971] 如图25所示,肿瘤细胞能够通过维持高水平的谷胱甘肽来应对快速增殖条件期间的氧化应激(肿瘤细胞,上图)。当在这些细胞的亚集中(经处理的肿瘤细胞-反应者,中间图)抑制了GLS-1时,谷氨酸的细胞内池急剧减少,因此谷胱甘肽的合成受到抑制。此反应改变了肿瘤细胞的氧化还原平衡,导致ROS积累增加和DNA损伤,从而导致细胞死亡。在某些情况下,即使GLS-1被抑制,具有高ASNS表达的肿瘤细胞仍然能够通过将天冬氨酸转化为谷氨酸和天冬酰胺而产生细胞内谷氨酸。因此,这些肿瘤细胞能够维持氧化还原稳态(经处理的肿瘤细胞-无反应者,下图)。

[0972] 这证明ASNS是对GLS-1抑制的反应的阴性指标(图25),并且在临床上,在预处理活检中检查ASNS表达的临床分析可用于对患者进行GLS-1抑制剂治疗的分级。

[0973] 其他实施例

[0974] 提供以上列出的详细描述是为了帮助本领域的技术人员实践本披露。然而,本文描述和要求权利的本披露的范围并不受本文所披露的具体实施例的限制,因为这些实施例旨在阐明本披露的若干方面。任何等效的实施例都旨在处于本披露的范围之内。事实上,除了本文示出并描述的那些,本披露的各种修改从前述说明书对于本领域技术人员来说也将变得清楚,这并不偏离本发明的实质和范围。此类修改也旨在落入所附权利要求的范围之内。

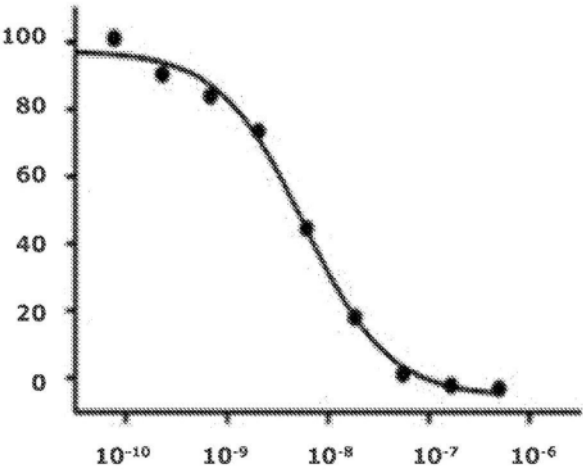


图1(a)

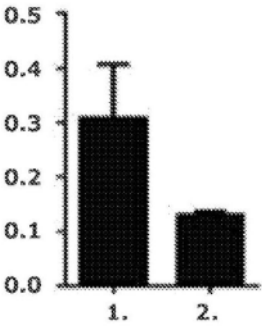


图1(b)

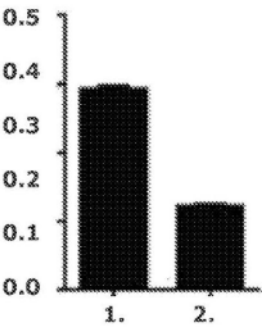


图1(c)

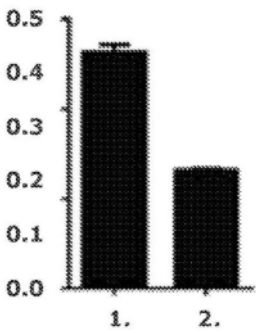


图1 (d)

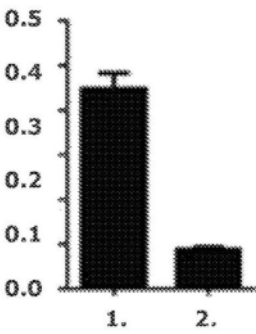


图1 (e)

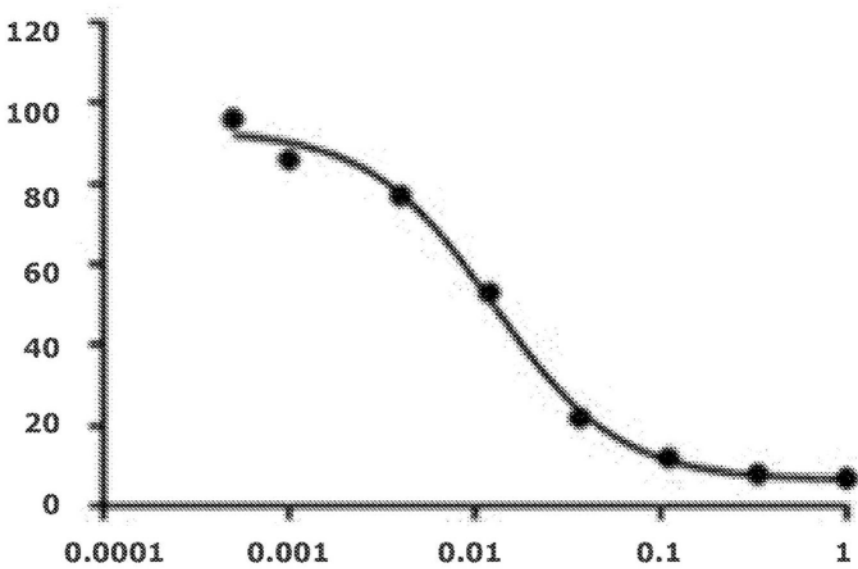


图2 (a)

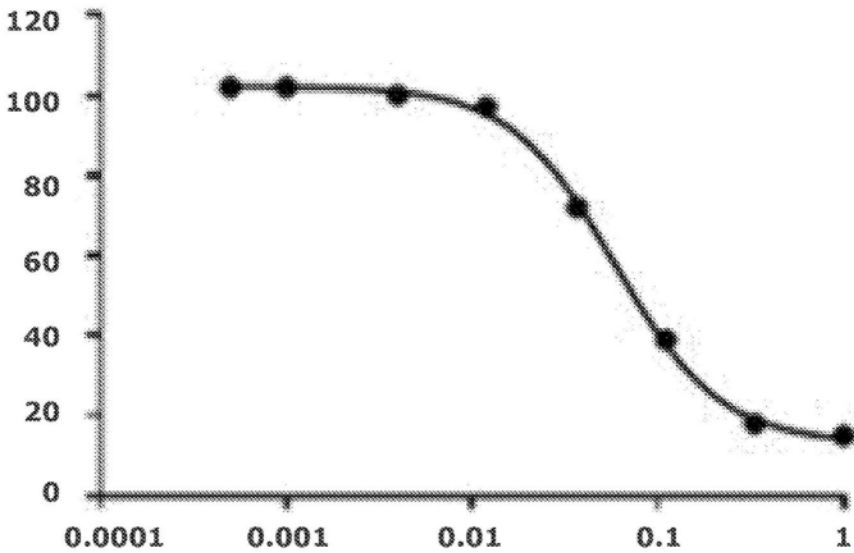


图2(b)

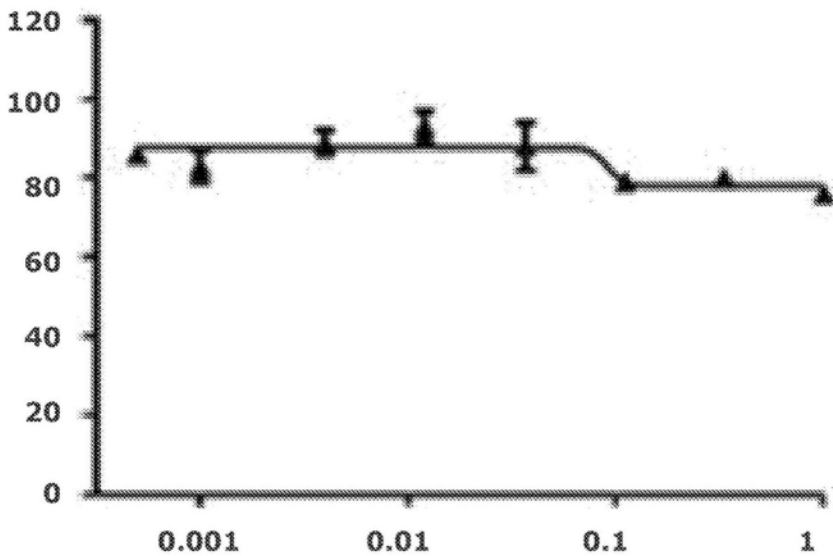


图3(a)

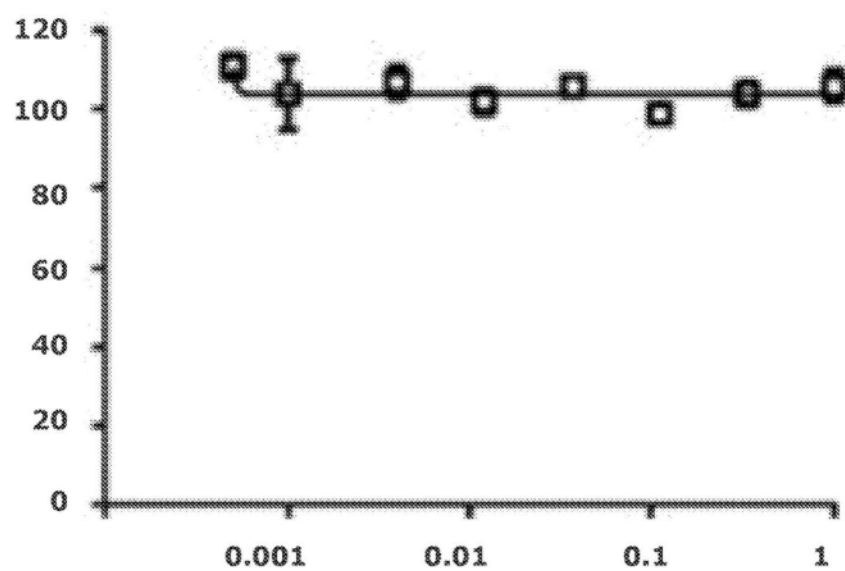


图3(b)

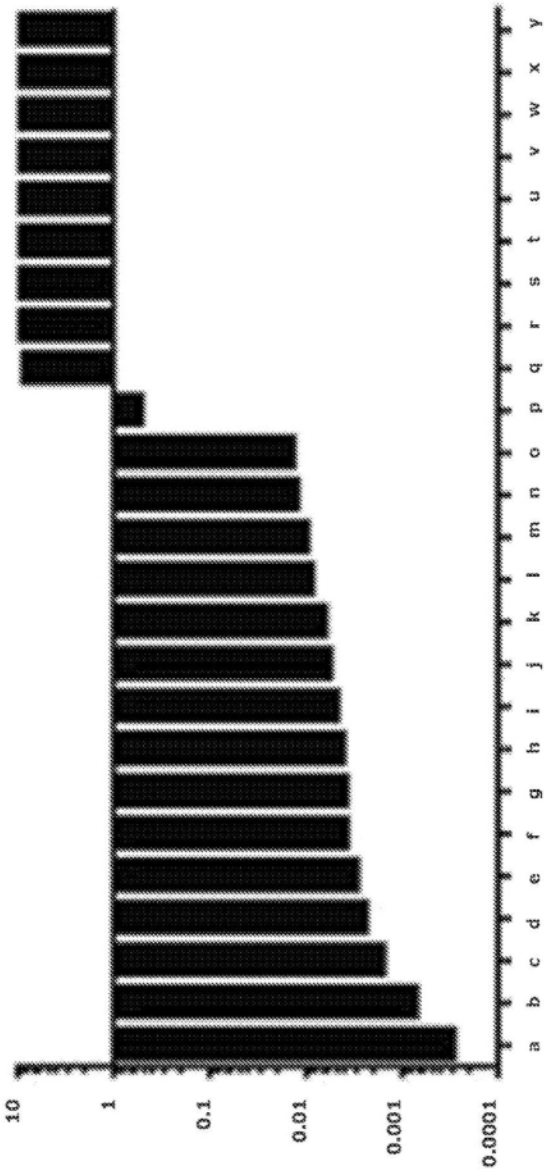


图4

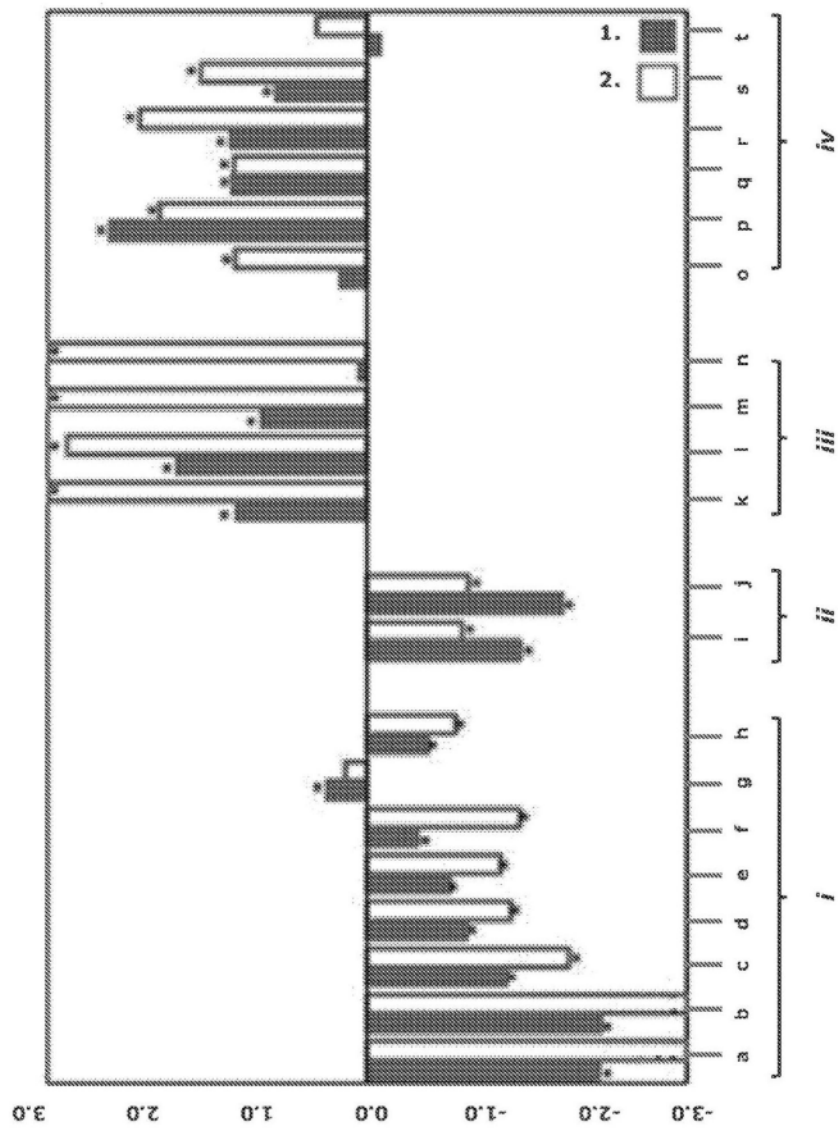


图5

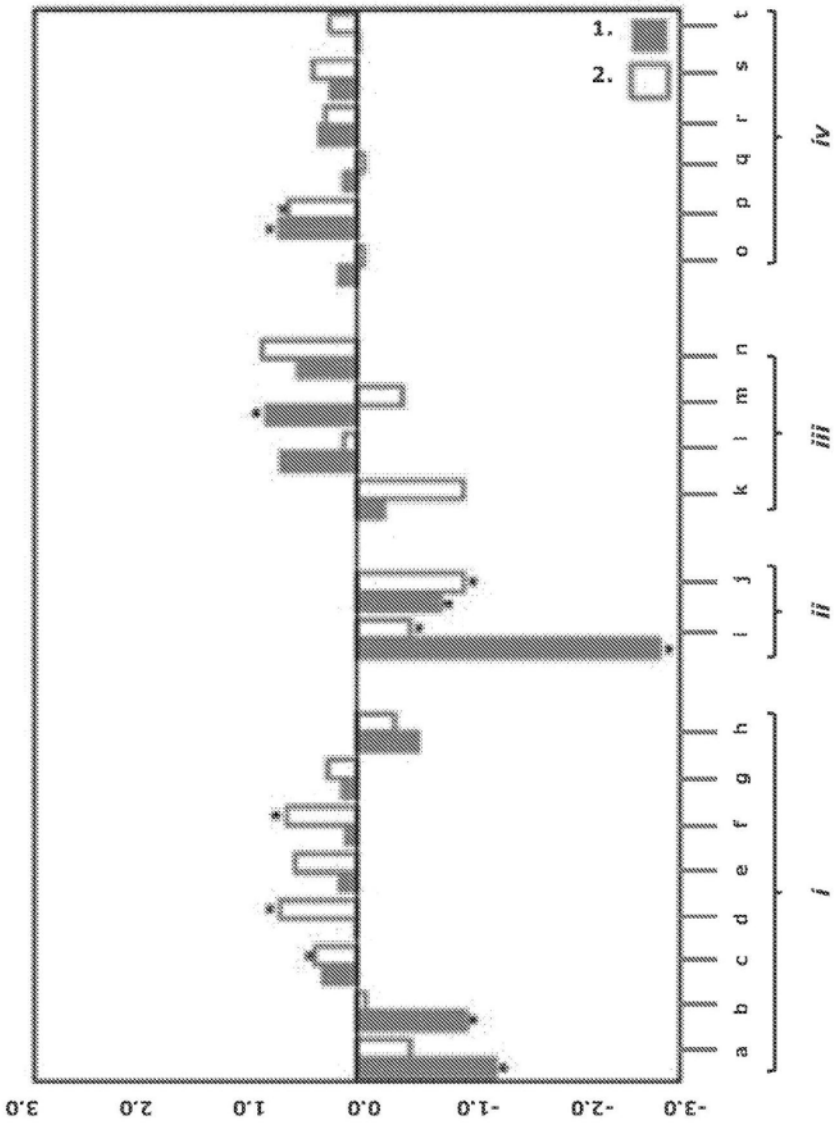


图6

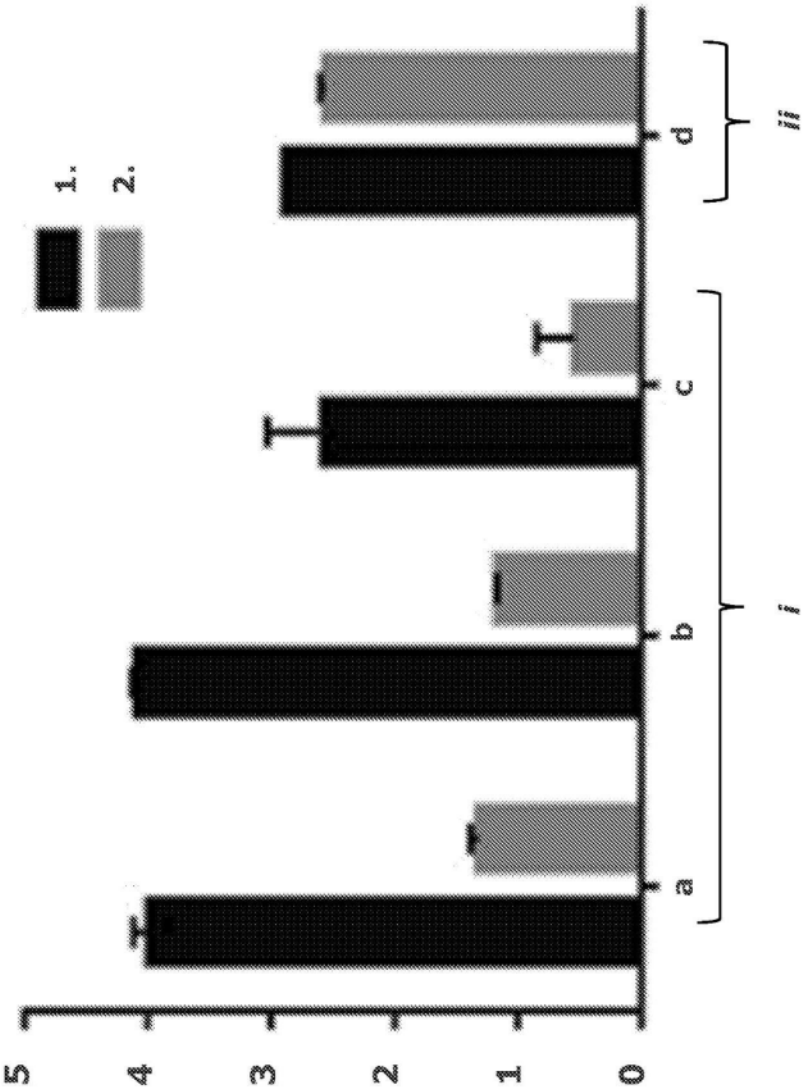


图7

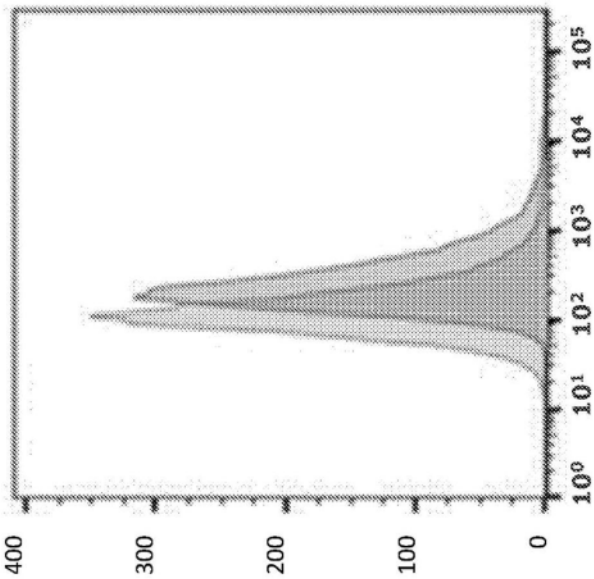


图8(a)

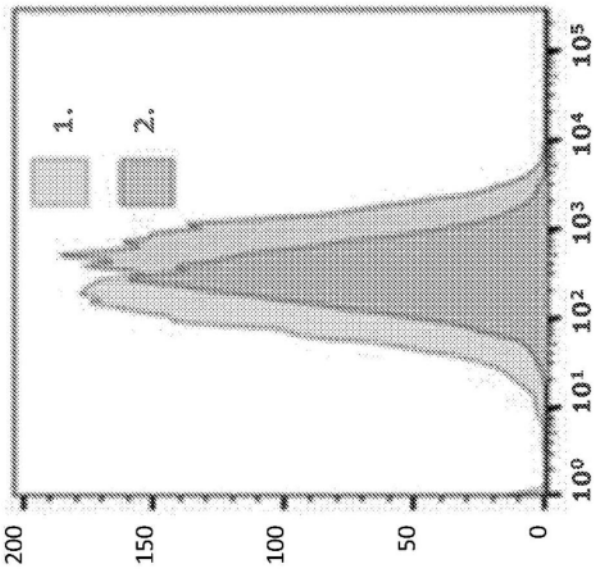


图8(b)

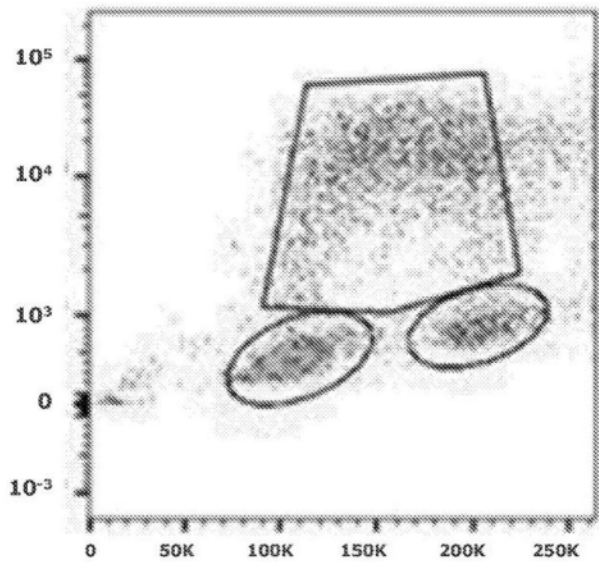


图9(a)

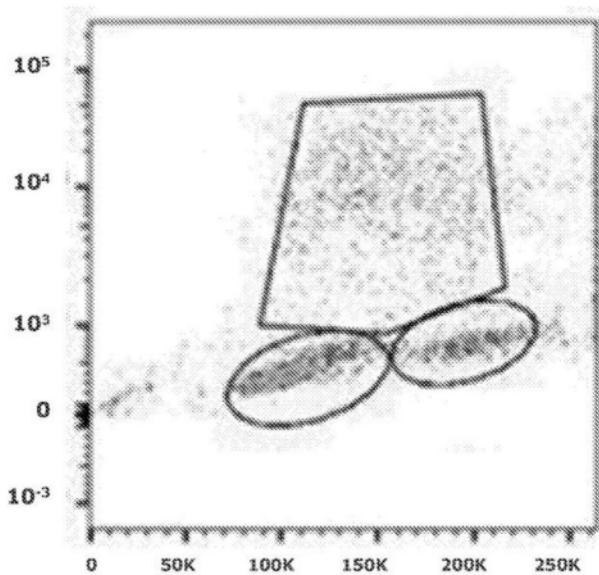


图9(b)

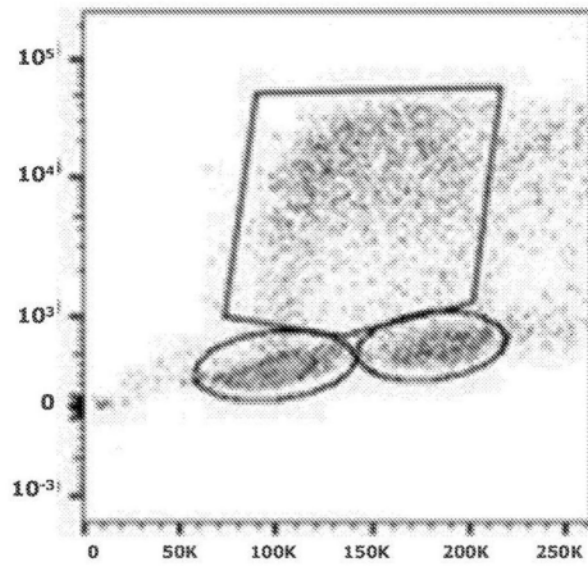


图10(a)

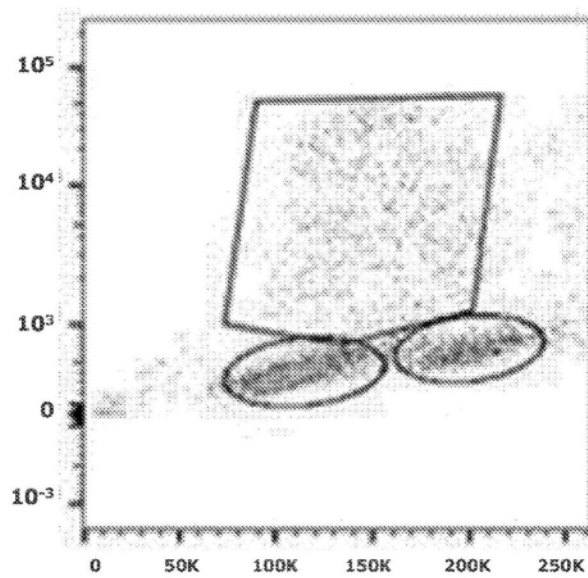


图10(b)

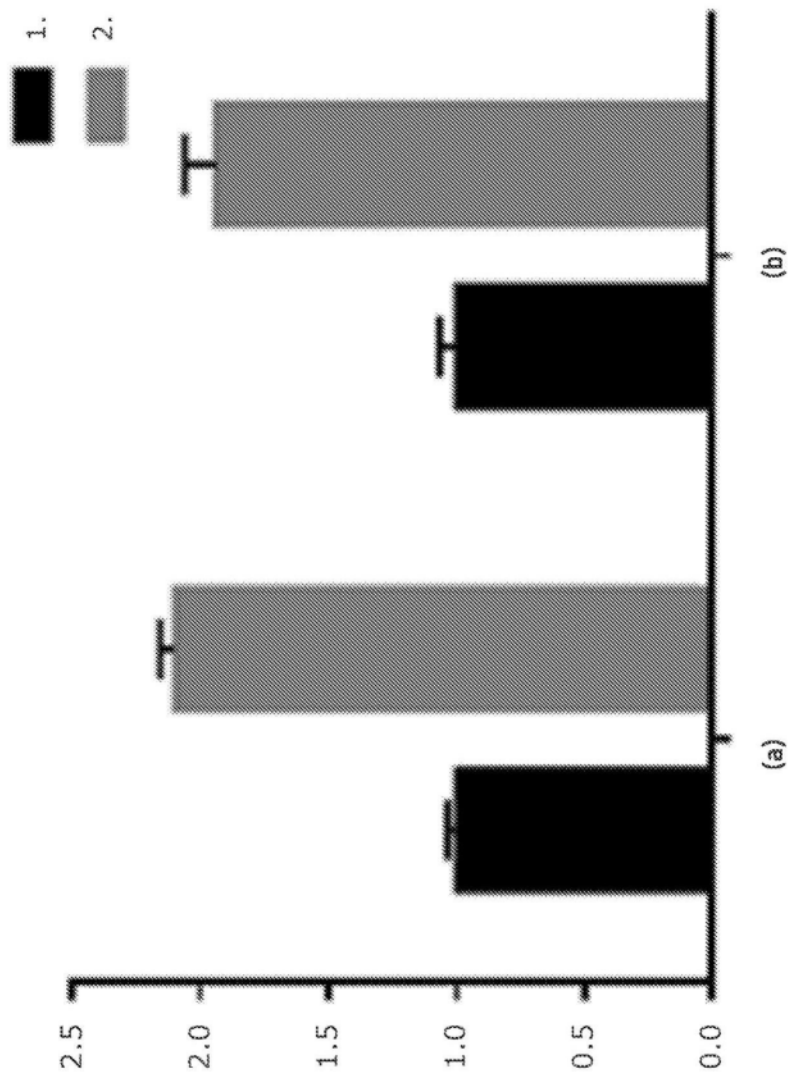


图11

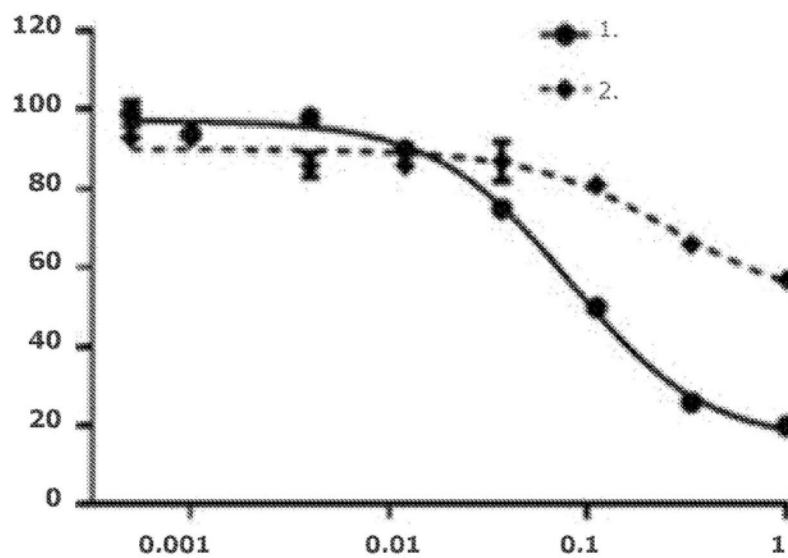


图12(a)

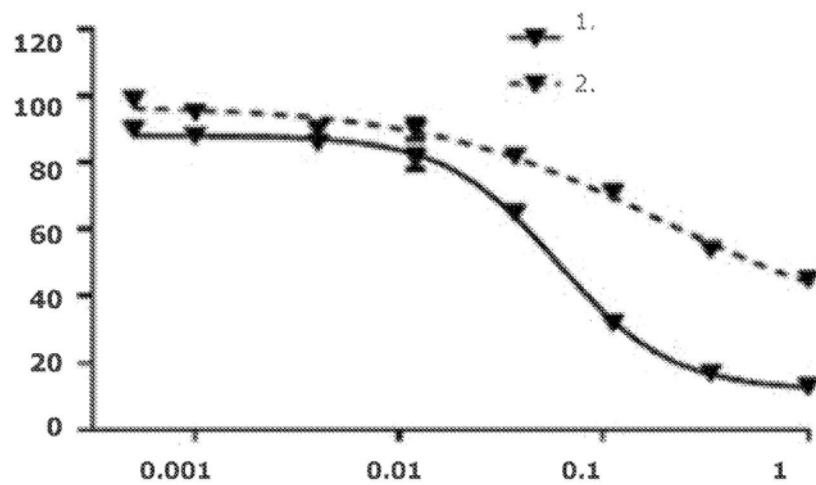


图12(b)

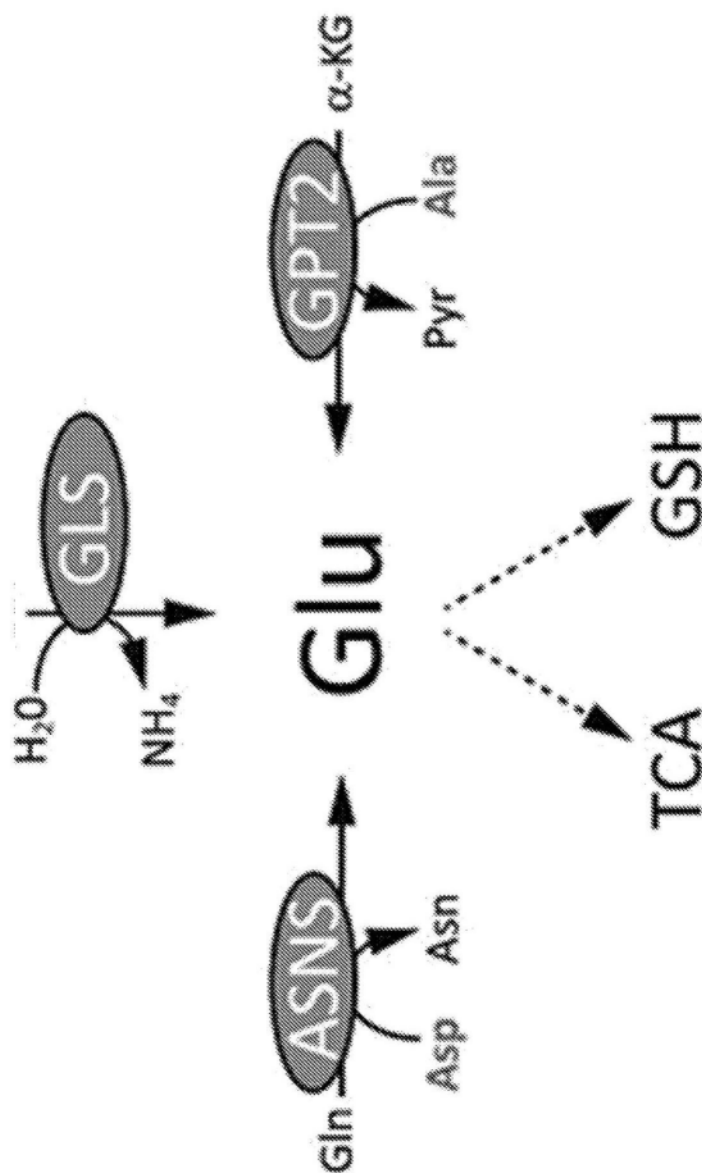


图13

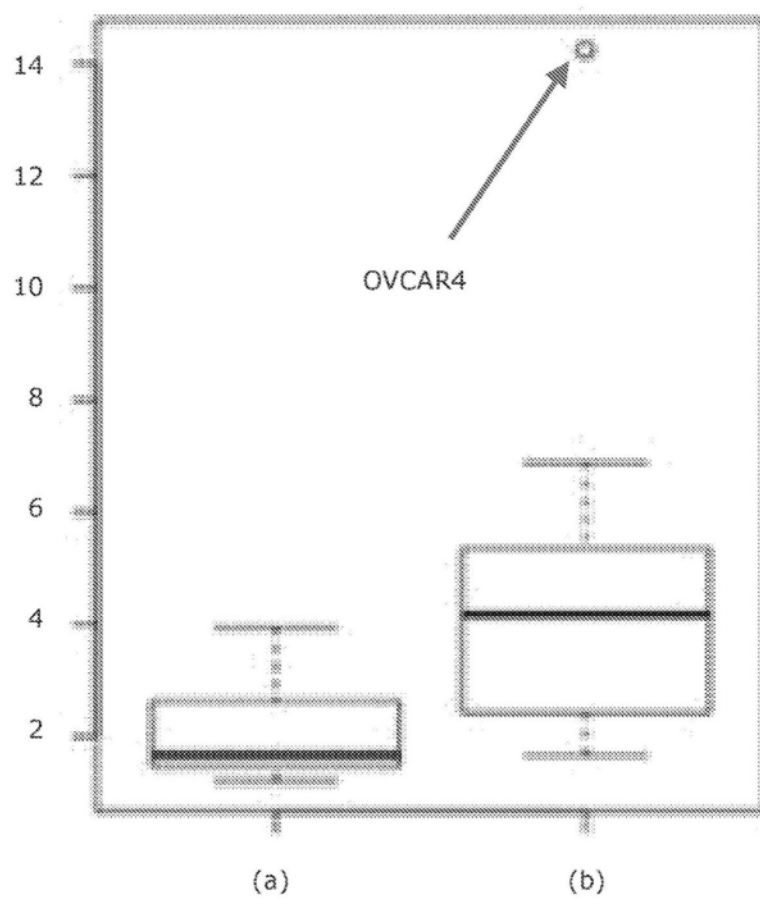


图14

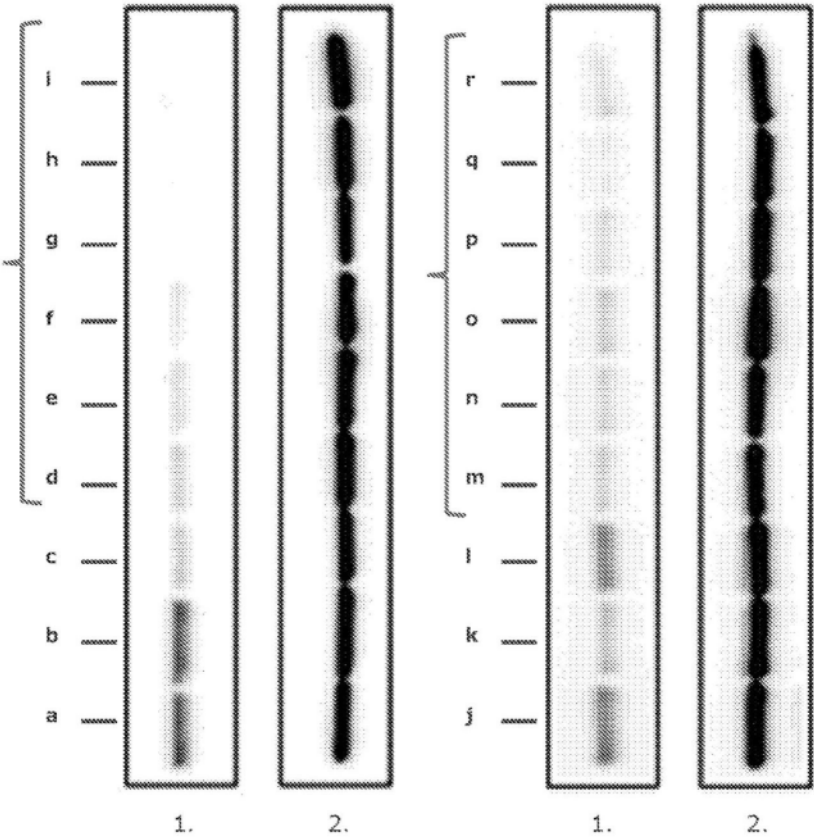


图15

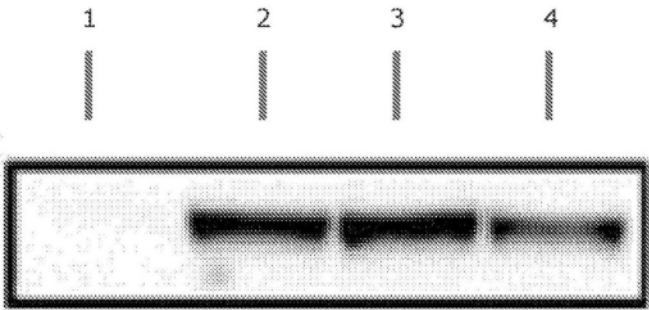


图16(a)

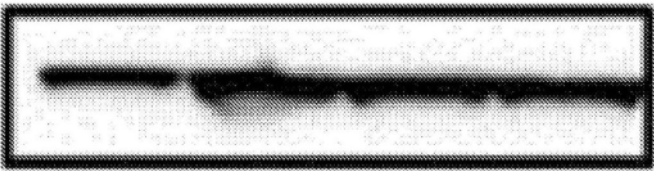


图16(b)

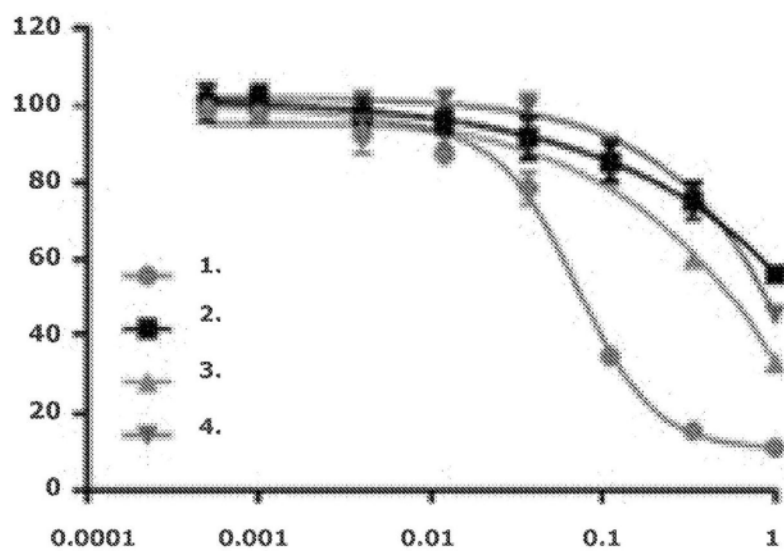


图16(c)

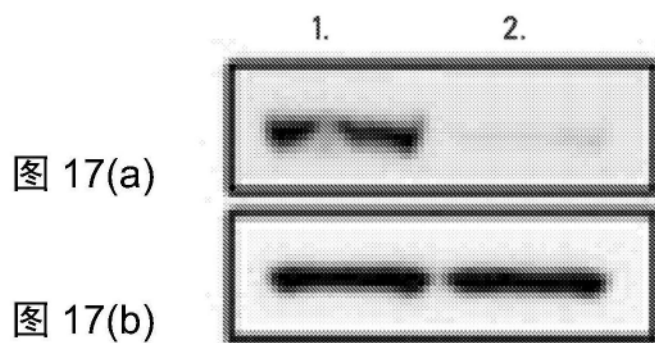


图 17(a)

图 17(b)

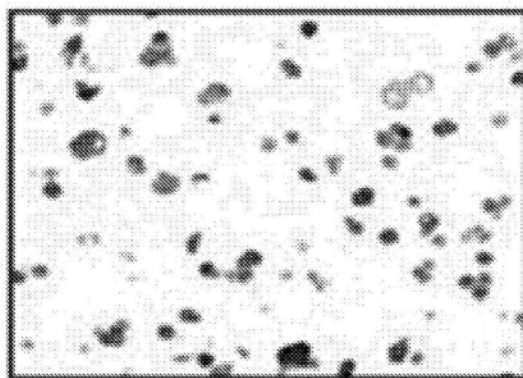


图17(c)

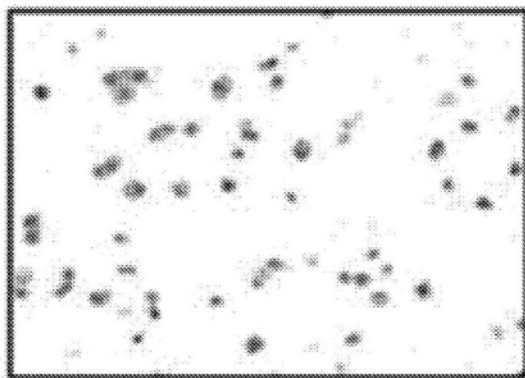


图17(d)

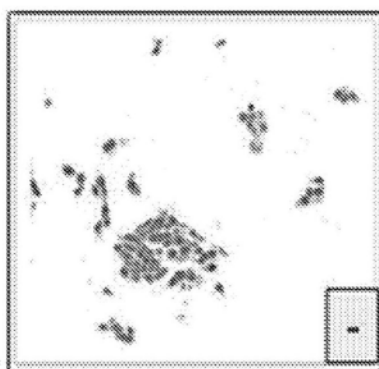


图18(a)

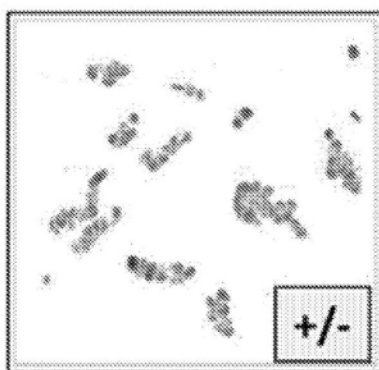


图18(b)

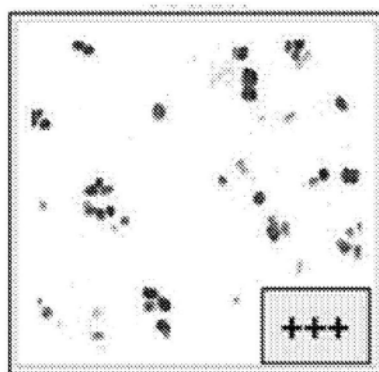


图18(c)

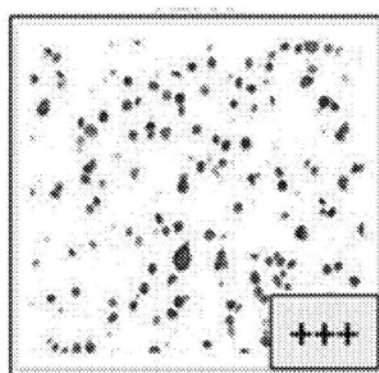


图18(d)

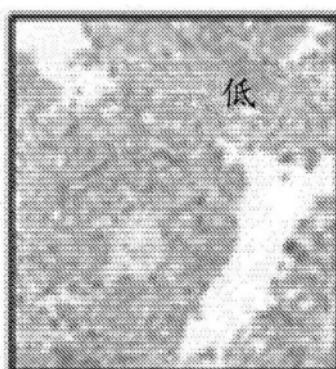


图19(a)

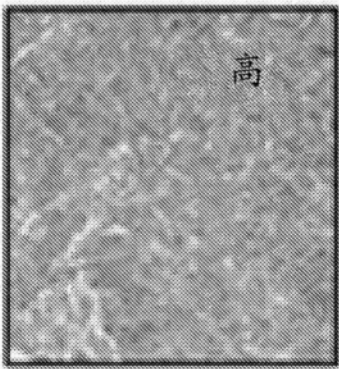


图19(b)

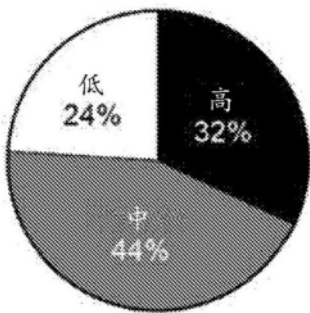


图19(c)

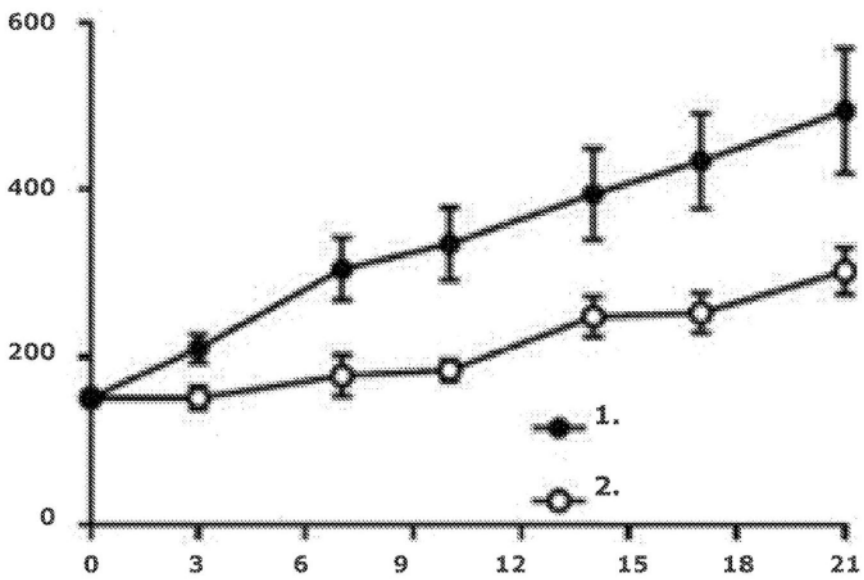


图20(a)

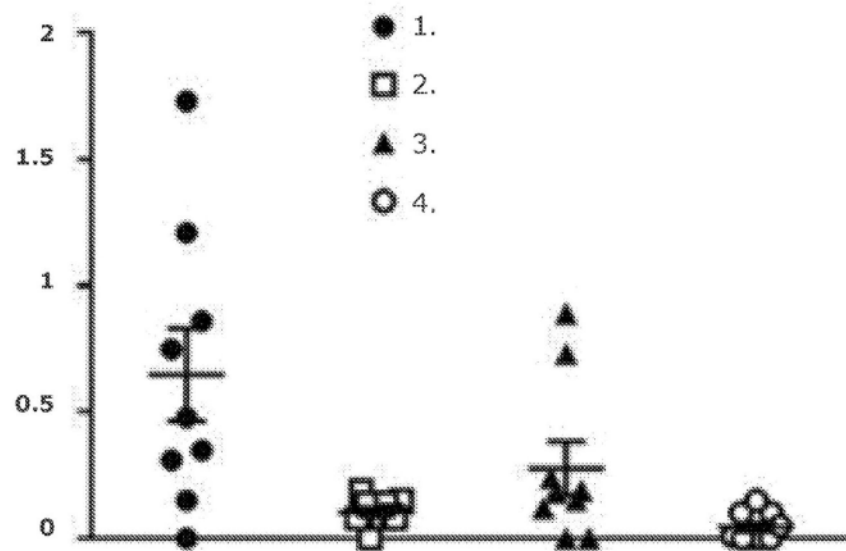


图20(b)

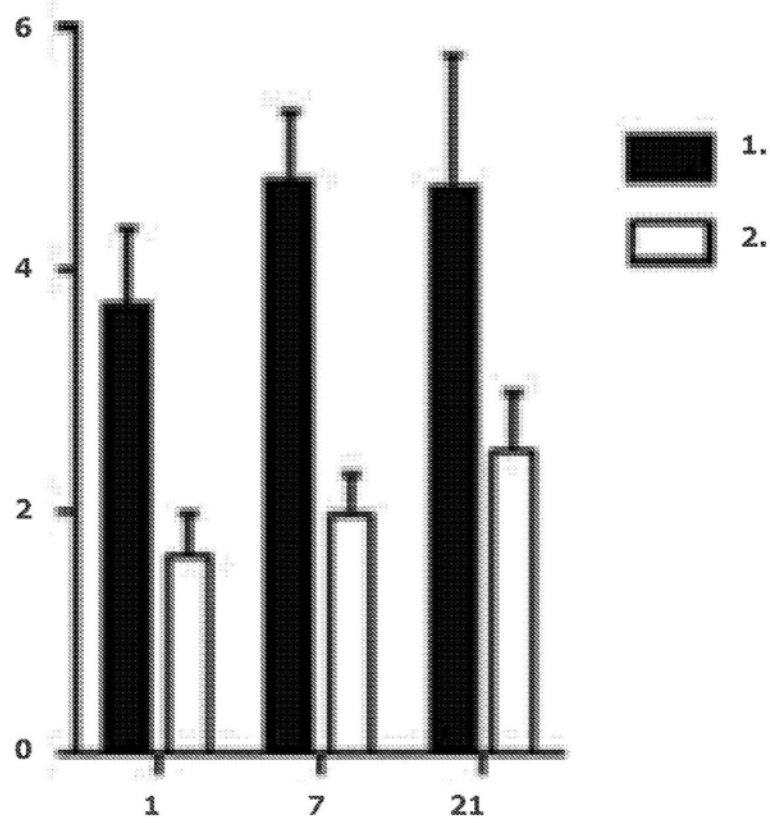


图21

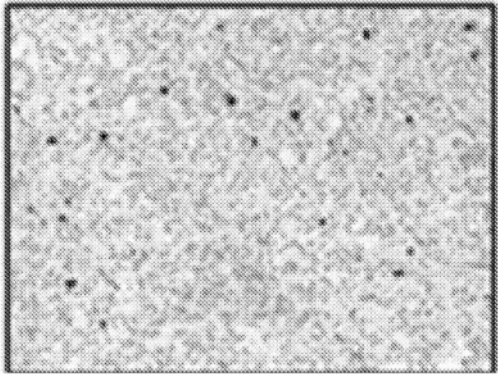


图22(a)

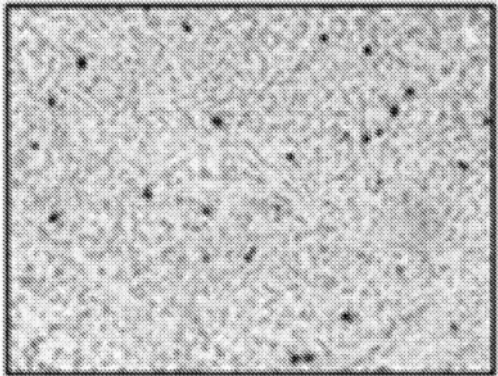


图22(b)

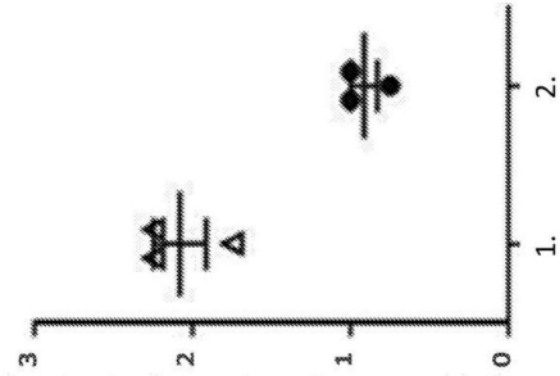


图22(c)

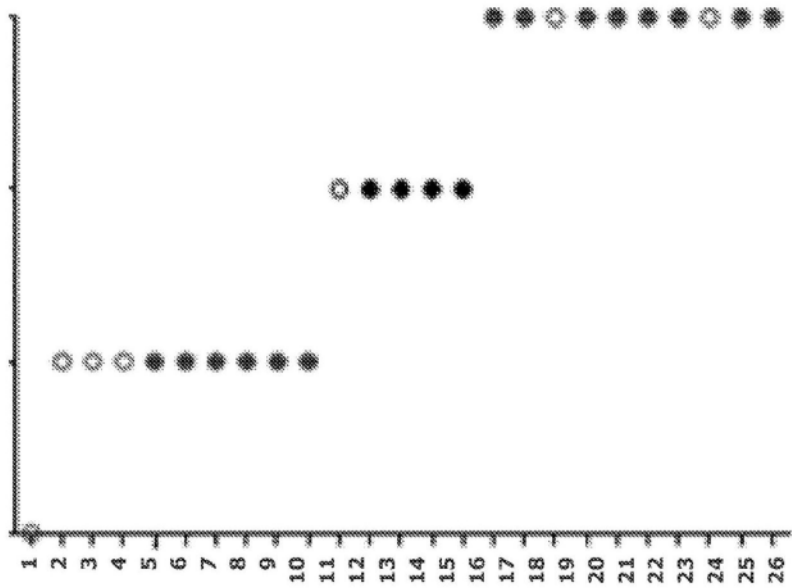


图23(a)

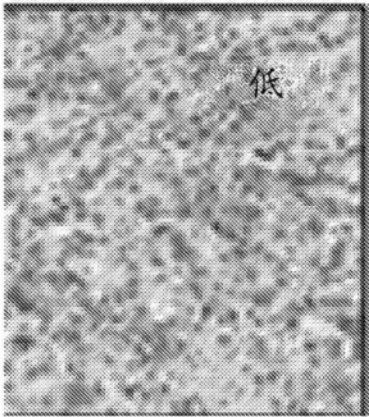


图23(b)

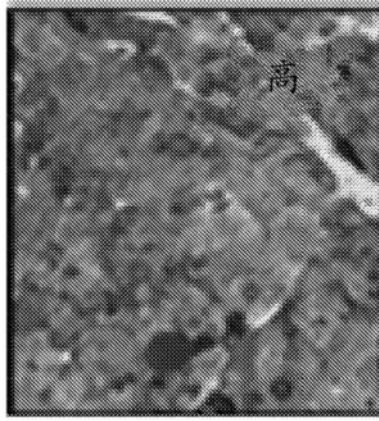


图23(c)

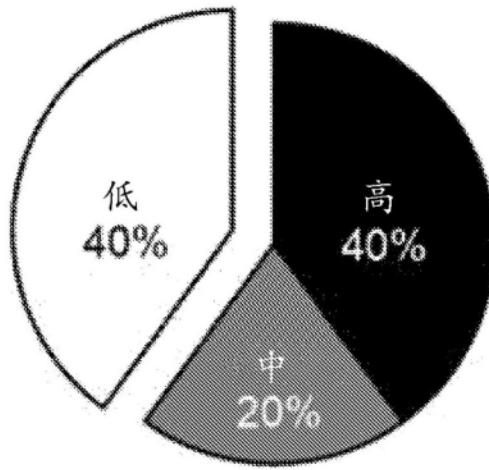


图24(a)

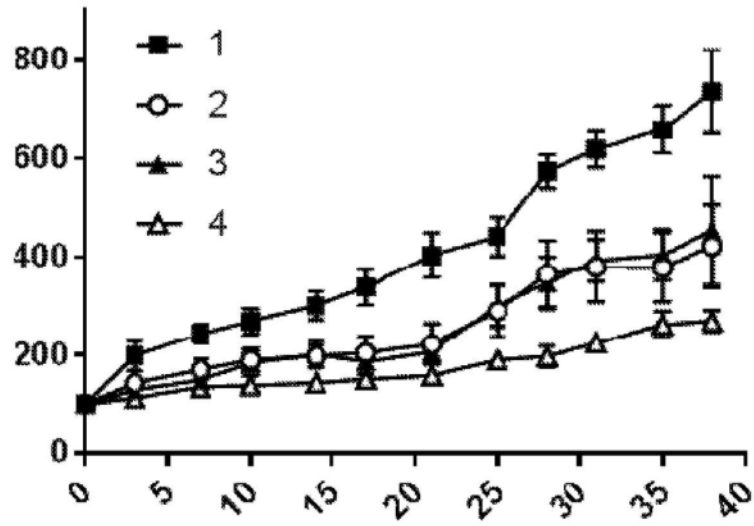


图24(b)

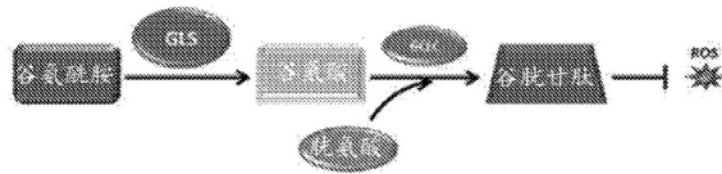


图25(a)

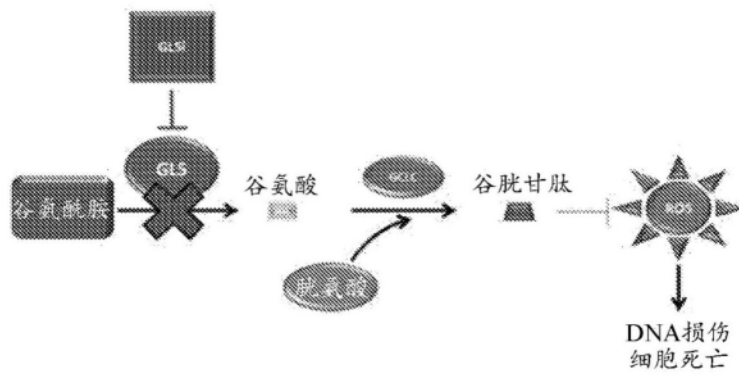


图25(b)

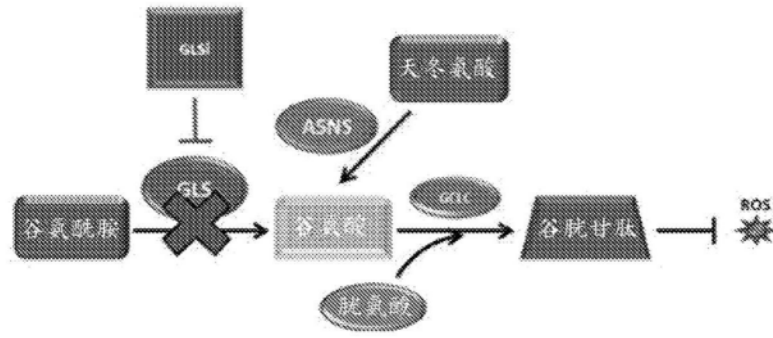


图25(c)