

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年7月26日 (2018.7.26)

【公表番号】特表2017-517548(P2017-517548A)

【公表日】平成29年6月29日 (2017.6.29)

【年通号数】公開・登録公報2017-024

【出願番号】特願2016-572636(P2016-572636)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/502 (2006.01)

A 6 1 K 31/5025 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/502

A 6 1 K 31/5025

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/501

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月12日 (2018.6.12)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

がん、骨髄増殖性疾患、免疫疾患、または神経疾患を処置または予防するための組成物であって、前記組成物は、グルタミナーゼ阻害剤を含み、前記組成物は、酵素阻害剤、有糸分裂阻害剤、DNA修飾剤、およびシチジン類似体から選択される抗がん剤と共同して投与するためのものであることを特徴とする、組成物。

【請求項 2】

前記抗がん剤が、微小管集合阻害剤、A K T 阻害剤、m T O R 阻害剤、M E K 阻害剤、

R T K 阻害剤、A T M 阻害剤、A T R 阻害剤、P I 3 K 阻害剤、E G F R 阻害剤、B - R a f 阻害剤、C - k i t 阻害剤、D N A 架橋剤、D N A 挿入剤、およびシチジン類似体から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

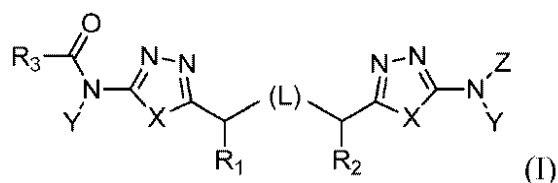
【請求項 3】

前記抗がん剤が、ビンクリスチン、カルボプラチン、シスプラチン、ゲムシタビン、M K 2 2 0 6、エベロリムス、トラメチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、B E Z 2 3 5、パクリタキセル、ドセタキセル、エルロチニブ、セルメチニブ、シロリムス、トラメチニブ、テムシロリムス、パゾパニブ、および G S K 1 1 2 0 2 1 2 から選択される、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I の化合物

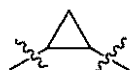
【化 1 3】



または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

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

【化 1 4】



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

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

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

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

Z は、Hまたは $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

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

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

$\text{R}_4$  および  $\text{R}_5$  は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、もしくはヘテロアリ

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

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

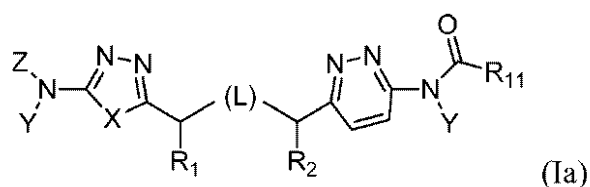
$R_8$ 、 $R_9$ および $R_{10}$ は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリーール、アリーールアルキル、アリーールオキシ、アリーールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーールオキシ、もしくはヘテロアリーールオキシアルキルを表すか、あるいは $R_8$ および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

式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩である、請求項1から3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式Iaの化合物

【化15】



または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

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

【化16】



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

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

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

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

Zは、Hまたは $R_3(CO)$ を表し、

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

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

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

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

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

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

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

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

式 I a の化合物または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

$R_{11}$  が、置換または非置換のアリールアルキルを表す、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

$R_{11}$  が、置換または非置換のベンジルを表す、請求項 5 または 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

L が、 $CH_2SCH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CH_2S$  または  $SCH_2$  を表す、請求項 5 から 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

L が  $CH_2CH_2$  を表す、請求項 5 から 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

各 Y が H を表す、請求項 5 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

X が、S または  $CH=CH$  を表す、請求項 5 から 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

X が S を表す、請求項 5 から 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

Z が  $R_3(CO)$  を表す、請求項 5 から 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

$R_3$  および  $R_{11}$  が同一ではない、請求項 5 から 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

$R_1$  および  $R_2$  がそれぞれ H を表す、請求項 5 から 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

$R_3$  が、置換または非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表す、請求項 5 から 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

$R_3$  が、置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、請求項 5 から 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

L が、 $CH_2SCH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CH_2S$ 、または  $SCH_2$  を表し、Y が H を表し、X が S を表し、Z が  $R_3(CO)$  を表し、 $R_1$  および  $R_2$  がそれぞれ H を表し、 $R_3$  が、置換または非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、 $R_{11}$  が、置換または非置換のアリールアルキルを表す、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 19】

$R_3$  が、置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

L が  $CH_2CH_2$  を表し、Y が H を表し、X が S または  $CH=CH$  を表し、Z が  $R_3(CO)$  を表し、 $R_1$  および  $R_2$  がそれぞれ H を表し、 $R_3$  が置換または非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、 $R_{11}$  が置換または非置換のアリールアルキルを表す、請求項 5 から 19 のいずれか一項に記載の組成物。

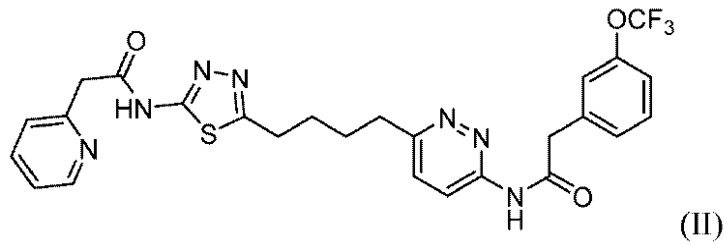
【請求項 21】

$R_3$  が、置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 (II) の構造を有する化合物

## 【化 17】



または薬学的に許容されるその塩である、請求項 5 から 17、18～19、または 20～21 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 23】

急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫瘍／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫瘍／ラブドイド腫瘍、中枢神経系胎児性腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発不明癌、中枢神経系がん、子宮頸がん、小児期がん、脊索腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌（DCIS）、胎児性腫瘍、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣細胞腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃のがん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝細胞がん、組織球症、ランゲルハンス細胞がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、島細胞腫瘍、カボジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、白血病、口唇および口腔がん、肝がん、上皮内小葉癌（LCIS）、肺がん、リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、マクログロブリン血症、男性乳がん、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、NUT遺伝子を含む正中管癌、口のがん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性障害、鼻腔がん、副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔のがん、口腔がん、口唇がん、中咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膵がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔がん、鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、中間型松果体実質腫瘍、松果体芽腫、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、胸膜肺芽腫、乳がん、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、腎盂がん、尿管がん、移行性細胞がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、原発不明の頸部扁平上皮がん、胃がん、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、腎盂および尿管の移行性細胞がん、妊娠性絨毛腫瘍、小児期の原発不明の稀ながん、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、またはウィルムス腫瘍であるがんを処置または予防するための、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 24】

胆道がん、乳がん、直腸結腸がん、白血病、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、有毛細胞白血病、T細胞白血病、脳悪性腫瘍、リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫（MCL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、子宮内膜がん、頭頸部がん

、カポジ肉腫、肺がん、黒色腫、多発性骨髄腫（MM）、骨髄異形成疾患（MDS）、眼疾患、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎臓がん、甲状腺がん、結節性硬化症、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）から選択されるがんを処置または予防するための、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記がんが多発性骨髄腫である、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記がんが、酵素阻害剤、有糸分裂阻害剤、DNA 修飾剤、およびシチジン類似体から選択される抗がん剤に耐性がある、請求項 23 から 25 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記抗がん剤が、微小管集合阻害剤、AKT 阻害剤、mTOR 阻害剤、MEK 阻害剤、RTK 阻害剤、ATM 阻害剤、ATR 阻害剤、PI3K 阻害剤、EGFR 阻害剤、B-Raf 阻害剤、C-kit 阻害剤、DNA 架橋剤、DNA 挿入剤、およびシチジン類似体から選択される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記抗がん剤が、ビンクリスチン、カルボプラチン、シスプラチン、ゲムシタピン、MK2206、エベロリムス、トラメチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、BEZ235、パクリタキセル、ドセタキセル、エルロチニブ、セルメチニブ、シロリムス、トラメチニブ、テムシロリムス、パゾパニブ、および GSK1120212 から選択される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記グルタミナーゼ阻害剤は、1 種または複数種の追加の化学療法剤と組み合わせて共同して投与するためのものである、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記 1 種または複数種の追加の化学療法剤は、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、カルメットゲラン桿菌ワクチン（bcg）、ピカルタミド、プレオマイシン、ボルテゾミブ、プセレリン、ブスルファン、カンプトテシン、カペシタピン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタピン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、ロニダミン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトホルミン、メトトレキセート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペントスタチン、ペリホシン、プリカマイシン、ボルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、二塩化チタノセン、トボテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、またはビノレルビンを含む、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記グルタミナーゼ阻害剤は、がんの処置の一つまたは複数の非化学的方法とさらに組み合わせて投与するためのものである、請求項 1 から 30 のいずれか一項のいずれかに記載の組成物。

## 【請求項 3 2】

前記抗がん剤が P A R P 阻害剤である、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 3 3】

前記 P A R P 阻害剤が、オラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ、およびベリパリブから選択される、請求項 3 2 に記載の組成物。

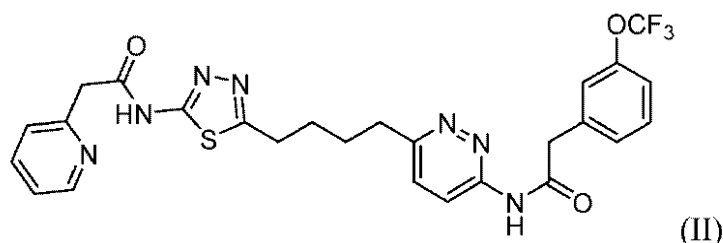
## 【請求項 3 4】

前記 P A R P 阻害剤がオラパリブである、請求項 3 3 に記載の組成物。

## 【請求項 3 5】

前記抗がん剤がエベロリムスであり、前記グルタミナーゼ阻害剤が式 I I の化合物

## 【化 1 8】



または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 3 6】

前記がんが腎細胞癌である、請求項 3 5 に記載の組成物。

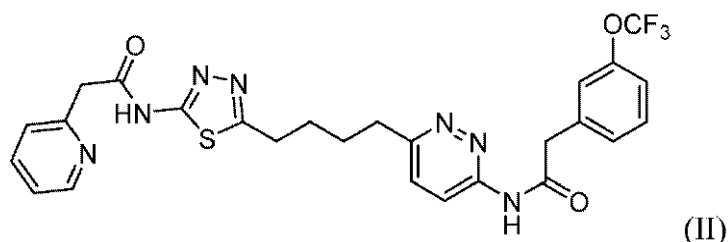
## 【請求項 3 7】

前記がんがエルロチニブに耐性がある、請求項 2 6 に記載の組成物。

## 【請求項 3 8】

前記抗がん剤がエルロチニブであり、前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I I の化合物

## 【化 1 9】



または薬学的に許容されるその塩である、請求項 3 7 に記載の組成物。

## 【請求項 3 9】

前記がんが非小細胞肺癌である、請求項 3 8 に記載の組成物。

## 【請求項 4 0】

前記抗がん剤がシチジン類似体である、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 4 1】

グルタミナーゼ阻害剤と、酵素阻害剤、有糸分裂阻害剤、DNA 修飾剤、およびシチジン類似体から選択される抗がん剤とを含む、薬学的組成物。

## 【請求項 4 2】

がん、骨髄増殖性疾患、免疫疾患、または神経疾患を処置または予防するための組成物であって、前記組成物は、酵素阻害剤、有糸分裂阻害剤、DNA 修飾剤、およびシチジン類似体から選択される抗がん剤を含み、前記組成物は、グルタミナーゼ阻害剤と共同して投与するためのものであることを特徴とする、組成物。

## 【請求項 4 3】

がん、骨髄増殖性疾患、免疫疾患、または神経疾患を処置または予防するための医薬の



製造におけるグルタミナーゼ阻害剤の使用であって、前記医薬は、酵素阻害剤、有糸分裂阻害剤、DNA修飾剤、およびシチジン類似体から選択される抗がん剤と共同して投与するためのものである、使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

他の実施形態では、本発明は、がん、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性疾患、免疫疾患、または神経疾患の処置または予防のためのキットであって、該キットは酵素阻害剤(例えば、キナーゼ阻害剤など)、有糸分裂阻害剤、DNA修飾剤、およびシチジン類似体から選択される抗がん剤の有効量と、グルタミナーゼ阻害剤(例えば、式Iの化合物など)の有効量とを含み、抗がん剤および阻害剤が、薬学的組成物として、別々にまたは組み合わせて必要に応じて製剤化される、キットを提供する。特定の実施形態では、キットは、本明細書中に記載されている状態または疾患の処置または予防における使用のためのものであってよい。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

がん、骨髄増殖性疾患、免疫疾患、または神経疾患を処置または予防する方法であって、グルタミナーゼ阻害剤と、酵素阻害剤、有糸分裂阻害剤、DNA修飾剤、およびシチジン類似体から選択される抗がん剤とを共同して投与することを含む、方法。

(項目2)

前記グルタミナーゼ阻害剤と前記抗がん剤とを共同して投与することが、前記グルタミナーゼ阻害剤または抗がん剤の単剤としての個々の投与と比較して、改善された効力を提供する、項目1に記載の方法。

(項目3)

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

(項目4)

前記抗がん剤とグルタミナーゼ阻害剤とを共同して投与することが、相乗効果を提供する、項目2または3に記載の方法。

(項目5)

前記抗がん剤とグルタミナーゼ阻害剤とが同時に投与される、項目1から4のいずれかに記載の方法。

(項目6)

前記抗がん剤が、前記グルタミナーゼ阻害剤の前または後の約5分以内～約168時間以内に投与される、項目1から4のいずれかに記載の方法。

(項目7)

前記抗がん剤が、微小管集合阻害剤、AKT阻害剤、mTOR阻害剤、MEK阻害剤、RTK阻害剤、ATM阻害剤、ATR阻害剤、PI3K阻害剤、EGFR阻害剤、B-Raf阻害剤、C-kit阻害剤、DNA架橋剤、DNA挿入剤、およびシチジン類似体から選択される、任意の先行する項目に記載の方法。

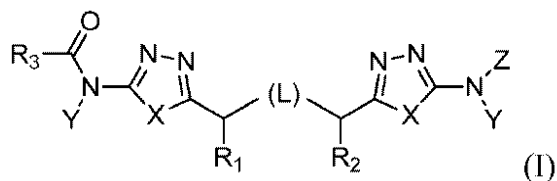
(項目8)

前記抗がん剤が、ビンクリスチン、カルボプラチン、シスプラチン、ゲムシタビン、MK2206、エベロリムス、トラメチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、BEZ235、パクリタキセル、ドセタキセル、エルロチニブ、セルメチニブ、シロリムス、トラメチニブ、テムシロリムス、パゾパニブ、およびGSK1120212から選択される、項目1から7のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 9)

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I の化合物

## 【化 1 3】



または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

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

## 【化 1 4】



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

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

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

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

Z は、Hまたは $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

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

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

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

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

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

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

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

(項目10)

Lが $CH_2SCH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CH_2S$ または $SCH_2$ を表す、項目9に記載の方法。

(項目11)

Lが $CH_2CH_2$ を表す、項目9に記載の方法。

(項目12)

YがHを表す、項目9から11のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

Xが、存在する各々に対して独立して、Sまたは $CH=CH$ を表し、CH単位の任意の水素原子が、アルキルで置き換えられていてもよい、項目9から12のいずれか一項に記載の方法。

(項目14)

Zが $R_3(CO)$ を表す、項目9から13のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

存在する $R_3$ の各々が同一ではない、項目9から14のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

$R_1$ および $R_2$ がそれぞれHを表す、項目9から15のいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

$R_3$ が、存在する各々に対して独立して、置換または非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルを表す、項目9から16のいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

$R_3$ が、存在する各々に対して独立して、 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ を表し、 $R_8$ が、置換または非置換のアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアルキルを表し、 $R_9$ がHを表し、 $R_{10}$ が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルキルを表す、項目9から17のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

$R_8$ が、置換または非置換のアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールを表す、項目9から18のいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

$R_{10}$ が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシを表す、項目9から19のいずれか一項に記載の方法。

(項目21)

Lが、 $CH_2SCH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CH_2S$ または $SCH_2$ を表し、YがHを表し、XがSを表し、Zが $R_3(CO)$ を表し、 $R_1$ および $R_2$ が、それぞれHを表し、 $R_3$ が、存在する各々に対して独立して、置換または非置換のアリールアルキル、ヘテロアリ

ールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルを表す、項目 9 に記載の方法。

(項目 2 2)

存在する  $R_3$  の各々が同一である、項目 9 から 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3)

$L$  が、 $CH_2SCH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CH_2S$  または  $SCH_2$  を表し、 $Y$  が  $H$  を表し、 $X$  が  $S$  を表し、 $Z$  が  $R_3(CO)$  を表し、 $R_1$  および  $R_2$  が、それぞれ  $H$  を表し、 $R_3$  が、存在する各々に対して独立して、 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$  を表し、 $R_8$  が、置換または非置換のアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルを表し、 $R_9$  が  $H$  を表し、 $R_{10}$  が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルキルを表す、項目 9 に記載の方法。

(項目 2 4)

$L$  が  $CH_2CH_2$  を表す、項目 9 から 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

$R_8$  が、置換または非置換のアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールを表す、項目 9 から 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

$R_8$  が、置換または非置換のアリールを表す、項目 9 から 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7)

$R_{10}$  が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシを表す、項目 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8)

$R_{10}$  がヒドロキシアルキルを表す、項目 9 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9)

存在する  $R_3$  の各々が同一である、項目 9 から 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 0)

$L$  が  $CH_2CH_2$  を表し、 $Y$  が  $H$  を表し、 $X$  が、存在する各々に対して独立して、 $S$  または  $CH=CH$  を表し、 $Z$  が  $R_3(CO)$  を表し、 $R_1$  および  $R_2$  が、それぞれ  $H$  を表し、 $R_3$  が、存在する各々に対して独立して、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルを表す、項目 9 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

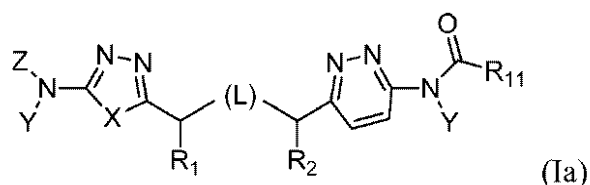
(項目 3 1)

存在する  $R_3$  の各々が同一である、項目 9 から 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I a の化合物

【化 1 5】



または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

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

## 【化 16】



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

$\text{R}_{11}$  は、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリー

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

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

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

式 I a の化合物または薬学的に許容されるその塩である、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 33)

$R_{11}$  が、置換または非置換のアリールアルキルを表す、項目 32 に記載の方法。

(項目 34)

$R_{11}$  が、置換または非置換のベンジルを表す、項目 32 または 33 に記載の方法。

(項目 35)

L が、 $CH_2SCH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CH_2S$  または  $SCH_2$  を表す、項目 32 から 34 のいずれかに記載の方法。

(項目 36)

L が  $CH_2CH_2$  を表す、項目 32 から 35 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 37)

各 Y が H を表す、項目 32 から 36 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 38)

X が、S または  $CH=CH$  を表す、項目 32 から 37 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 39)

X が S を表す、項目 32 から 38 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 40)

Z が  $R_3(CO)$  を表す、項目 32 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 41)

$R_3$  および  $R_{11}$  が同一ではない、項目 32 から 40 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 42)

$R_1$  および  $R_2$  がそれぞれ H を表す、項目 32 から 41 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 43)

$R_3$  が、置換または非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表す、項目 32 から 42 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 44)

$R_3$  が、置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、項目 32 から 43 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 45)

$R_3$  が、 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$  を表し、 $R_8$  が、置換または非置換のアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルを表し、 $R_9$  が H を表し、 $R_{10}$  が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルキルを表す、項目 32 から 44 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 6 )

R<sub>8</sub> が、置換または非置換のアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールを表す、項目 3 2 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 7 )

R<sub>10</sub> が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシを表す、項目 3 2 から 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 8 )

L が、CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>S、またはSCH<sub>2</sub>を表し、Y が H を表し、X が S を表し、Z が R<sub>3</sub>(CO)を表し、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> がそれぞれ H を表し、R<sub>3</sub> が、置換または非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、R<sub>11</sub> が、置換または非置換のアリールアルキルを表す、項目 3 2 に記載の方法。

( 項目 4 9 )

R<sub>3</sub> が、置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、項目 3 2 から 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 0 )

L が、CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>S、またはSCH<sub>2</sub>を表し、Y が H を表し、X が S を表し、Z が R<sub>3</sub>(CO)を表し、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> がそれぞれ H を表し、R<sub>3</sub> が C(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)を表し、R<sub>8</sub> が、置換または非置換のアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアルキルを表し、R<sub>9</sub> が H を表し、R<sub>10</sub> が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルキルを表し、R<sub>11</sub> が、置換または非置換のアリールアルキルを表す、項目 3 2 に記載の方法。

( 項目 5 1 )

R<sub>8</sub> が、置換または非置換のアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールを表す、項目 3 2 から 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 2 )

R<sub>8</sub> がヘテロアリールを表す、項目 3 2 から 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 3 )

R<sub>10</sub> が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシを表す、項目 3 2 から 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 4 )

L がCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>を表し、Y が H を表し、X が S またはCH=CHを表し、Z が R<sub>3</sub>(CO)を表し、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> がそれぞれ H を表し、R<sub>3</sub> が置換または非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、R<sub>11</sub> が置換または非置換のアリールアルキルを表す、項目 3 2 から 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 5 )

R<sub>3</sub> が、置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、項目 3 2 から 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

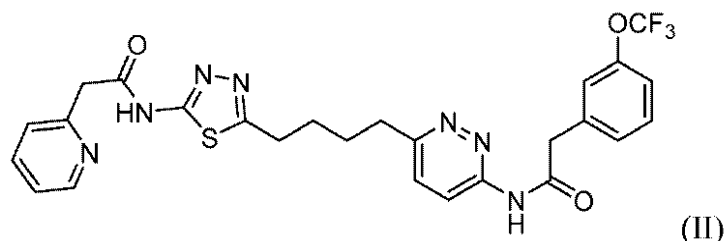
( 項目 5 6 )

L がCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>を表し、Y が H を表し、X が S を表し、Z が R<sub>3</sub>(CO)を表し、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> がそれぞれ H を表し、R<sub>3</sub> が C(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)を表し、R<sub>8</sub> が置換または非置換のアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールを表し、R<sub>9</sub> が H を表し、R<sub>10</sub> がヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシを表し、R<sub>11</sub> が置換または非置換のアリールアルキルを表す、項目 3 2 に記載の方法。

( 項目 5 7 )

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 ( I I ) の構造を有する化合物

## 【化 17】



または薬学的に許容されるその塩である、項目 32 から 44、48 から 49、または 54 から 55 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 58)

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

## (項目 59)

胆道がん、乳がん、直腸結腸がん、白血病、急性骨髄性白血病 (AML)、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、有毛細胞白血病、T 細胞白血病、脳悪性腫瘍、リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、濾胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、MALT リンパ腫、マント



ル細胞リンパ腫（MCL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、子宮内膜がん、頭頸部がん、カポジ肉腫、肺がん、黒色腫、多発性骨髄腫（MM）、骨髄異形成疾患（MDS）、眼疾患、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎臓がん、甲状腺がん、結節性硬化症、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）から選択されるがんを処置または予防するための、任意の先行する項目に記載の方法。

（項目60）

前記がんが多発性骨髄腫である、項目59に記載の方法。

（項目61）

前記がんが、酵素阻害剤、有糸分裂阻害剤、DNA修飾剤、およびシチジン類似体から選択される抗がん剤に耐性がある、項目58から60のいずれか一項に記載の方法。

（項目62）

前記抗がん剤が、微小管集合阻害剤、AKT阻害剤、mTOR阻害剤、MEK阻害剤、RTK阻害剤、ATM阻害剤、ATR阻害剤、PI3K阻害剤、EGFR阻害剤、B-Raf阻害剤、C-kit阻害剤、DNA架橋剤、DNA挿入剤、およびシチジン類似体から選択される、項目61に記載の方法。

（項目63）

前記抗がん剤が、ビンクリスチン、カルボプラチン、シスプラチン、ゲムシタビン、MK2206、エベロリムス、トラメチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、BEZ235、パクリタキセル、ドセタキセル、エルロチニブ、セルメチニブ、シロリムス、トラメチニブ、テムシロリムス、パゾパニブ、およびGSK1120212から選択される、項目61に記載の方法。

（項目64）

慢性好酸球性白血病、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好中球性白血病、本態性血小板血症、真性赤血球増加症、および骨髄線維症から選択される骨髄増殖性疾患を処置または予防するための、項目1から57のいずれか一項に記載の方法。

（項目65）

前記骨髄増殖性疾患が、酵素阻害剤、DNA修飾剤、およびシチジン類似体から選択される抗がん剤に耐性がある、項目64に記載の方法。

（項目66）

前記抗がん剤が、微小管集合阻害剤、AKT阻害剤、mTOR阻害剤、MEK阻害剤、RTK阻害剤、ATM阻害剤、ATR阻害剤、PI3K阻害剤、EGFR阻害剤、B-Raf阻害剤、C-kit阻害剤、DNA架橋剤、DNA挿入剤、およびシチジン類似体から選択される、項目65に記載の方法。

（項目67）

前記抗がん剤が、ビンクリスチン、カルボプラチン、シスプラチン、ゲムシタビン、MK2206、エベロリムス、トラメチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、BEZ235、パクリタキセル、ドセタキセル、エルロチニブ、セルメチニブ、シロリムス、トラメチニブ、テムシロリムス、パゾパニブ、およびGSK1120212から選択される、項目65に記載の方法。

（項目68）

強直性脊椎炎、クローン病、らい性結節性紅斑（ENL）、移植片対宿主病（GVHD）、HIV関連の消耗症候群、エリテマトーデス、臓器移植拒否反応、ポスト赤血球増加症、乾癬、乾癬性関節炎、再発性アフタ性潰瘍、関節リウマチ（RA）、重症の再発性アフタ性口内炎、全身性硬化症、および結節性硬化症から選択される免疫関連疾患を処置または予防するための、項目1から57のいずれか一項に記載の方法。

（項目69）

前記免疫関連疾患が、酵素阻害剤、有糸分裂阻害剤、DNA修飾剤、およびシチジン類似体から選択される抗がん剤に耐性がある、項目68に記載の方法。

（項目70）

前記抗がん剤が、微小管集合阻害剤、AKT阻害剤、mTOR阻害剤、MEK阻害剤、

R T K 阻 害 剤、 A T M 阻 害 剤、 A T R 阻 害 剤、 P I 3 K 阻 害 剤、 E G F R 阻 害 剤、 B - R a f 阻 害 剤、 C - k i t 阻 害 剤、 D N A 架 橋 剤、 D N A 挿 入 剤、 お よ び シ チ ジ ン 類 似 体 か ら 選 択 さ れ る、 項 目 6 9 に 記 載 の 方 法。

( 項 目 7 1 )

前 記 抗 が ん 剤 が、 ピ ン ク リ ス チ ン、 カ ル ボ プ ラ チ ン、 シ ス プ ラ チ ン、 ゲ ム シ タ ビ ン、 M K 2 2 0 6、 エ ベ ロ リ ム ス、 ト ラ メ チ ニ ブ、 ス ニ チ ニ ブ、 ソ ラ フ ェ ニ ブ、 B E Z 2 3 5、 パ ク リ タ キ セ ル、 ド セ タ キ セ ル、 エ ル ロ チ ニ ブ、 セ ル メ チ ニ ブ、 シ ロ リ ム ス、 ト ラ メ チ ニ ブ、 テ ム シ ロ リ ム ス、 パ ザ パ ニ ブ、 お よ び G S K 1 1 2 0 2 1 2 か ら 選 択 さ れ る、 項 目 6 9 に 記 載 の 方 法。

( 項 目 7 2 )

1 種 また は 複 数 種 の 追 加 の 化 学 療 法 剤 を 共 同 し て 投 与 す る こ と を さ ら に 含 む、 任 意 の 先 行 す る 項 目 に 記 載 の 方 法。

( 項 目 7 3 )

前 記 1 種 また は 複 数 種 の 追 加 の 化 学 療 法 剤 は、 ア ミ ノ グ ル テ チ ミ ド、 ア ム サ ク リ ン、 ア ナ ス ト ロ ゴ ー ル、 ア ス パ ラ ギ ナ ー ゼ、 カ ル メ ッ ト ゲ ラ ン 桿 菌 ワ ク チ ン ( b c g )、 ビ カ ル タ ミ ド、 プ レ オ マ イ シ ン、 ボ ル テ ゾ ミ ブ、 プ セ レ リ ン、 プ ス ル フ ァ ン、 カ ン プ ト テ シ ン、 カ ベ シ タ ビ ン、 カ ル ボ プ ラ チ ン、 カ ル フ ィ ル ゾ ミ ブ、 カ ル ム ス チ ン、 ク ロ ラ ム ブ シ ル、 ク ロ ロ キ ン、 シ ス プ ラ チ ン、 ク ラ ド リ ビ ン、 ク ロ ド ロ ネ ー ト、 コ ル ヒ チ ン、 シ ク ロ ホ ス フ ァ ミ ド、 シ プ ロ テ ロ ン、 シ タ ラ ビ ン、 ダ カ ル バ ジ ン、 ダ ク チ ノ マ イ シ ン、 ダ ウ ノ ル ビ シ ン、 デ メ ト キ シ ビ リ ジ ン、 デ キ サ メ タ ゾ ン、 ジ ク ロ ロ ア セ テ ー ト、 ジ エ ネ ス ト ロ ー ル、 ジ エ チ ル ス チ ル ベ ス ト ロ ー ル、 ド セ タ キ セ ル、 ド キ ソ ル ビ シ ン、 エ ビ ル ビ シ ン、 エ ス ト ラ ジ オ ー ル、 エ ス ト ラ ム ス チ ン、 エ ト ボ シ ド、 エ ベ ロ リ ム ス、 エ キ セ メ ス タ ン、 フ ィ ル グ ラ ス チ ム、 フ ル ダ ラ ビ ン、 フ ル ド ロ コ ル チ ゾ ン、 フ ル オ ロ ウ ラ シ ル、 フ ル オ キ シ メ ス テ ロ ン、 フ ル タ ミ ド、 ゲ ム シ タ ビ ン、 ゲ ニ ス テ イ ン、 ゴ セ レ リ ン、 ヒ ド ロ キ シ ウ レ ア、 イ ダ ル ビ シ ン、 イ ホ ス フ ァ ミ ド、 イ マ チ ニ ブ、 イン タ ー フ ェ ロ ン、 イ リ ノ テ カ ン、 レ ト ロ ゴ ー ル、 ロ イ コ ボ リ ン、 ロ イ プ ロ リ ド、 レ バ ミ ソ ー ル、 ロ ム ス チ ン、 ロ ニ ダ ミ ン、 メ ク ロ レ タ ミ ン、 メ ド ロ キ シ プ ロ ゲ ス テ ロ ン、 メ ゲ ス ト ロ ー ル、 メ ル フ ァ ラ ン、 メ ル カ プ ト プ リ ン、 メ ス ナ、 メ ト ホ ル ミ ン、 メ ト ト レ キ セ ー ト、 マ イ ト マ イ シ ン、 ミ ト タ ン、 ミ ト キ サ ン ト ロ ン、 ニ ル タ ミ ド、 ノ コ ダ ゴ ー ル、 オ ク ト レ オ チ ド、 オ キ サ リ プ ラ チ ン、 パ ク リ タ キ セ ル、 パ ミ ド ロ ネ ー ト、 ペ ン ト ス タ チ ン、 ペ リ ホ シ ン、 プ リ カ マ イ シ ン、 ボ ル フ ィ マ ー、 プ ロ カ ル バ ジ ン、 ラ ル チ ト レ キ セ ド、 リ ッ キ シ マ ブ、 ソ ラ フ ェ ニ ブ、 ス ト レ プ ト ゾ シ ン、 ス ニ チ ニ ブ、 ス ラ ミ ン、 タ モ キ シ フ ェ ン、 テ モ ゾ ロ ミ ド、 テ ム シ ロ リ ム ス、 テ ニ ボ シ ド、 テ ス ト ス テ ロ ン、 サ リ ド マ イ ド、 チ オ グ ア ニ ン、 チ オ テ バ、 二 塩 化 チ タ ノ セ ン、 ト ボ テ カ ン、 ト ラ ス ツ ズ マ ブ、 ト レ チ ノ イ ン、 ピ ン プ ラ ス チ ン、 ピ ン ク リ ス チ ン、 ピ ン デ シ ン、 ま た は ビ ノ レ ル ビ ン を 含 む、 項 目 7 2 に 記 載 の 方 法。

( 項 目 7 4 )

が ん の 処 置 の 一 つ ま た は 複 数 の 非 化 学 的 方 法 を 施 行 す る こ と を さ ら に 含 む、 先 行 す る 項 目 の い ず れ か に 記 載 の 方 法。

( 項 目 7 5 )

前 記 一 つ ま た は 複 数 の 非 化 学 的 方 法 が 放 射 線 療 法 を 含 む、 項 目 7 4 に 記 載 の 方 法。

( 項 目 7 6 )

前 記 一 つ ま た は 複 数 の 非 化 学 的 方 法 が、 手 術、 温 熱 切 除、 集 中 的 な 超 音 波 治 療、 凍 結 療 法、 ま た は 前 述 の 任 意 の 組 合 せ を 含 む、 項 目 7 4 に 記 載 の 方 法。

( 項 目 7 7 )

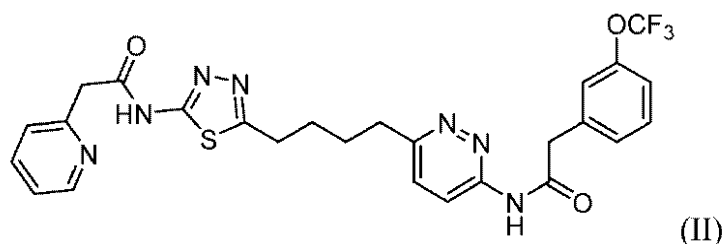
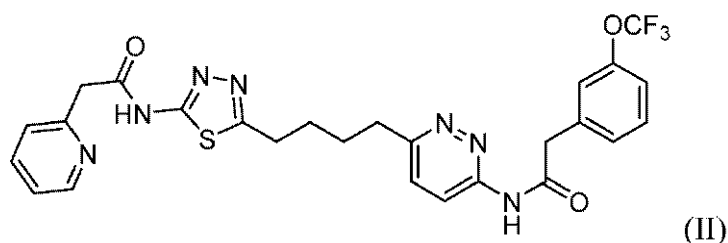
前 記 抗 が ん 剤 が P A R P 阻 害 剤 で あ る、 項 目 1 か ら 6 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 方 法。

( 項 目 7 8 )

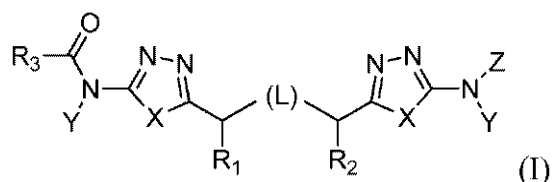
前 記 P A R P 阻 害 剤 が、 オ ラ パ リ ブ、 タ ラ ゾ パ リ ブ、 ル カ パ リ ブ、 お よ び ベ リ パ リ ブ か ら 選 択 さ れ る、 項 目 7 7 に 記 載 の 方 法。

( 項 目 7 9 )

前 記 P A R P 阻 害 剤 が オ ラ パ リ ブ で あ る、 項 目 7 8 に 記 載 の 方 法。

( 項 目 8 0 )前記抗がん剤がエベロリムスであり、前記グルタミナーゼ阻害剤が式 I I の化合物【化 1 8】または薬学的に許容されるその塩である、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。( 項 目 8 1 )前記がんが腎細胞癌である、項目 8 0 に記載の方法。( 項 目 8 2 )前記がんがエルロチニブに耐性がある、項目 6 1 に記載の方法。( 項 目 8 3 )前記抗がん剤がエルロチニブであり、前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I I の化合物【化 1 9】または薬学的に許容されるその塩である、項目 8 2 に記載の方法。( 項 目 8 4 )前記がんが非小細胞肺癌である、項目 8 3 に記載の方法。( 項 目 8 5 )前記抗がん剤がシチジン類似体である、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。( 項 目 8 6 )グルタミナーゼ阻害剤と、酵素阻害剤、有糸分裂阻害剤、DNA 修飾剤、およびシチジン類似体から選択される抗がん剤とを含む、薬学的組成物。( 項 目 8 7 )前記抗がん剤が、微小管集合阻害剤、AKT 阻害剤、mTOR 阻害剤、MEK 阻害剤、RTK 阻害剤、ATM 阻害剤、ATR 阻害剤、PI3K 阻害剤、EGFR 阻害剤、B-Raf 阻害剤、C-kit 阻害剤、DNA 架橋剤、DNA 挿入剤、およびシチジン類似体から選択される、項目 8 6 に記載の薬学的組成物。( 項 目 8 8 )前記抗がん剤が、ビンクリスチン、カルボプラチン、シスプラチン、ゲムシタビン、MK2206、エベロリムス、トラメチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、BEZ235、パクリタキセル、ドセタキセル、エルロチニブ、セルメチニブ、シロリムス、トラメチニブ、テムシロリムス、パゾパニブ、および GSK1120212 から選択される、項目 8 6 に記載の薬学的組成物。( 項 目 8 9 )前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I の化合物

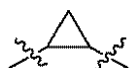
## 【化 2 0】



または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

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

## 【化 2 1】



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

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

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

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

Zは、Hまたは $\text{R}_3(\text{CO})$ を表し、

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

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

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

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

—

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいはR<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>は、これらが結合している炭素と一緒に、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R<sub>7</sub>を形成してもよく、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>のうちの少なくとも2つは、Hではない、

式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩である、項目86から88のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

(項目90)

前記化合物が、項目9から57のいずれか一項に記載の化合物である、項目89に記載の薬学的組成物。

(項目91)

酵素阻害剤、有糸分裂阻害剤、DNA修飾剤、およびシチジン類似体から選択される抗がん剤と、

グルタミナーゼ阻害剤と、

必要に応じて、前記抗がん剤およびグルタミナーゼ阻害剤をどのように投与するかについての指示

とを含む、薬学的キット。