

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6971239号
(P6971239)

(45) 発行日 令和3年11月24日 (2021.11.24)

(24) 登録日 令和3年11月4日 (2021.11.4)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 39/395	(2006.01)	A 6 1 K 39/395
A 6 1 K 45/06	(2006.01)	A 6 1 K 39/395
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K 39/395
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 K 39/395

H

M

N

T

請求項の数 22 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-536710 (P2018-536710)
(86) (22) 出願日	平成28年10月4日 (2016.10.4)
(65) 公表番号	特表2018-529780 (P2018-529780A)
(43) 公表日	平成30年10月11日 (2018.10.11)
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/055316
(87) 國際公開番号	W02017/062354
(87) 國際公開日	平成29年4月13日 (2017.4.13)
審査請求日	令和1年9月26日 (2019.9.26)
(31) 優先権主張番号	62/323,179
(32) 優先日	平成28年4月15日 (2016.4.15)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	62/237,287
(32) 優先日	平成27年10月5日 (2015.10.5)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)

(73) 特許権者 514125307

キャリセラ バイオサイエンシーズ、イ
ンコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
80, サウス サンフランシスコ, オ
イスター ポイント ブールバード 34
3, スイート 200

(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】グルタミナーゼ阻害剤とイムノオンコロジー薬剤との併用療法

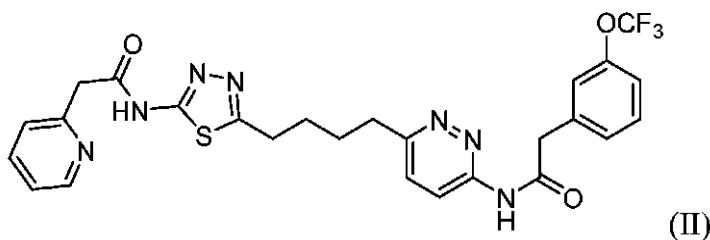
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

がんを処置または予防するのに使用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、イムノオンコロジー治療剤と共に投与されることを特徴とし、

ここで、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 3 0】



10

または薬学的に許容されるその塩であり、そして

前記イムノオンコロジー治療剤が抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体である、組成物。

【請求項 2】

前記グルタミナーゼ阻害剤と前記イムノオンコロジー治療剤とが、単剤としての前記グ

20

ルタミナーゼ阻害剤またはイムノオンコロジー治療剤と比較して、改善された効力を提供する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記イムノオンコロジー治療剤と前記グルタミナーゼ阻害剤とが、相加効果を提供する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記イムノオンコロジー治療剤と前記グルタミナーゼ阻害剤とが、相乗効果を提供する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記イムノオンコロジー治療剤が、BMS-936559、デュルバルマブ、ラムプロリズマブ、MED14736、MPDL3280A、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、およびピディリズマブから選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組成物。 10

【請求項 6】

前記がんが、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、直腸結腸がん、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、食道腺癌、神経膠芽細胞腫、頭頸部がん、白血病、低悪性度神経膠腫、肺がん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫(NHL)、黒色腫、多発性骨髄腫(MM)、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、肝がんおよび胃がんから選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記がんが腎細胞癌である、請求項 6 に記載の組成物。 20

【請求項 8】

前記がんが多発性骨髄腫である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記がんが非小細胞肺がん(NSCLC)である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記がんが黒色腫である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記がんが膀胱がんである、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記がんが結腸がんである、請求項 6 に記載の組成物。 30

【請求項 13】

前記がんが肝がんである、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記組成物が、1種または複数種の追加の化学療法剤と共に投与するためのものである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記イムノオンコロジー治療剤が抗PD-L1抗体である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記がんが腎細胞癌、非小細胞肺がん(NSCLC)、多発性骨髄腫、膀胱がん、黒色腫、または結腸がんである、請求項 15 に記載の組成物。 40

【請求項 17】

前記イムノオンコロジー治療剤が抗PD-1抗体である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

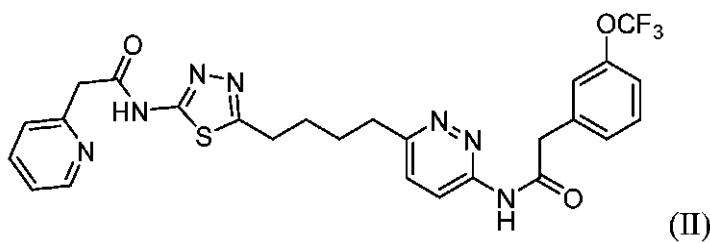
前記がんが腎細胞癌、非小細胞肺がん(NSCLC)、多発性骨髄腫、膀胱がん、黒色腫、または結腸がんである、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体であるイムノオンコロジー治療剤と、
グルタミナーゼ阻害剤であって、ここで、前記グルタミナーゼ阻害剤が、式(I)の 50

化合物

【化 3 1】



10

または薬学的に許容されるその塩である、グルタミナーゼ阻害剤と、

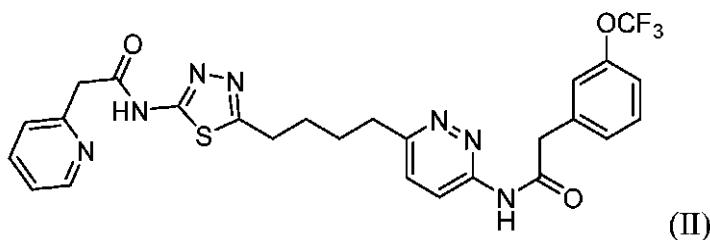
必要に応じて、前記イムノオンコロジー薬剤およびグルタミナーゼ阻害剤をどのように投与するかについての指示とを含む、がんを処置または予防するための薬学的キット。

【請求項 2 0】

がんを処置または予防するための医薬品の調製における、グルタミナーゼ阻害剤の使用であって、前記医薬品は、イムノオンコロジー治療剤との共投与のためのものであることを特徴とし、

ここで、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 3 2】



20

または薬学的に許容されるその塩であり、そして

前記イムノオンコロジー治療剤が抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体である、使用。

30

【請求項 2 1】

前記イムノオンコロジー治療剤が、B M S - 9 3 6 5 5 9、デュルバルマブ、ラムプロリズマブ、M E D 1 4 7 3 6、M P D L 3 2 8 0 A、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、およびピディリズマブから選択される、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 2】

前記がんが、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、直腸結腸がん、慢性リンパ球性白血病 (C L L)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L)、食道腺癌、神経膠芽細胞腫、頭頸部がん、白血病、低悪性度神経膠腫、肺がん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫 (N H L)、黒色腫、多発性骨髄腫 (M M)、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、肝がんおよび胃がんから選択される、請求項 2 0 に記載の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本願は、2015年10月5日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 2 3 7 , 2 8 7 号および2016年4月15日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 3 2 3 , 1 7 9 号の優先権の利益を主張する。これらの米国仮特許出願の内容は、参考として本明細書に援用される。

【背景技術】

【0 0 0 2】

50

背景

がんは体内での細胞の無制御な成長により特徴付けられ、主要な器官に侵入し、死亡をもたらすことが多い。初期において、がんの薬理学的処置は、正常細胞を含めたすべての急速に分割する細胞を標的とする非特異的細胞毒性剤を利用していた。これらの非特異的細胞毒性剤は抗腫瘍効果を有するが、これらの使用は激しい毒性により制限されることが多い。がん細胞の発育を可能にするタンパク質および経路についての理解が進むにつれて、がん細胞において活性化される特定のタンパク質を遮断するより新規の標的となる剤が開発されてきた。しかし、これらの経路間の相互作用は複雑であり、何年もの研究の後でも十分には理解されていない。

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】**【0003】**

したがって、がんを処置する新規方式を開発する必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】**【0004】**

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

がん、免疫疾患、または慢性感染症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イムノオンコロジー治療剤とを共投与することを含む、方法。

(項目2)

20

前記グルタミナーゼ阻害剤と前記イムノオンコロジー治療剤とを共投与することが、前記グルタミナーゼ阻害剤またはイムノオンコロジー治療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)

前記イムノオンコロジー治療剤とグルタミナーゼ阻害剤とを共投与することが、相加効果を提供する、項目2に記載の方法。

(項目4)

前記イムノオンコロジー治療剤とグルタミナーゼ阻害剤とを共投与することが、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)

30

前記イムノオンコロジー治療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)

前記イムノオンコロジー治療剤が、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)

前記イムノオンコロジー治療剤が、アルギナーゼ、CTLA-4、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ、および/またはPD-1/PD-L1の阻害剤である、任意の先行する項目に記載の方法。

(項目8)

40

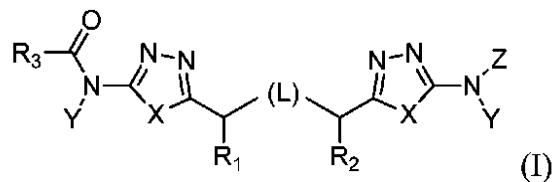
前記イムノオンコロジー治療剤が、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトックス、アポリズマブ、ブリナツモマブ、BMS-936559、カツマキソマブ、デュルバルマブ、エパカドstatt、エプラツズマブ、インドキシモド、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、ラムブロリズマブ、MED14736、MPDL3280A、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、およびトレメリムマブから選択される、項目1から7のいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式Iの化合物

50

【化13】



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 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 または

10

【化14】



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 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 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、

20

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、 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、

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、

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

R_3 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、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 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、

30

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、 H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

40

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

R₈、R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシリアルアミノ、アミノアルキル、アシリアルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいはR₈およびR₉は、これらが結合している炭素と一緒にになって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシリ化されて、C(O)R₇を形成してもよく、R₈、R₉およびR₁₀のうちの少なくとも2つは、Hではない。

10

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CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂SまたはSCH₂を表す、項目9に記載の方法。

(項目11)

LがCH₂CH₂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。

20

(項目14)

ZがR₃(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R₃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)

R₁およびR₂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)

R₃が、存在する各々に対して独立して、置換または非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルを表す、項目9から16のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目18)

R₃が、存在する各々に対して独立して、C(R₈)(R₉)(R₁₀)を表し、R₈が、置換または非置換のアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルを表し、R₉がHを表し、R₁₀が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルキルを表す、項目9から17のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

R₈が、置換または非置換のアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールを表す、項目9から18のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目20)

R₁₀が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシを表す、項目9から19のいずれか一項に記載の方法。

(項目21)

Lが、CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂SまたはSCH₂を表し、YがHを表し、XがSを表し、ZがR₃(CO)を表し、R₁およびR₂が、それぞれHを表し、R₃が、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。

50

(項目 22)

存在する R_3 の各々が同一である、項目 9 から 21 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 23)

L が、 $CH_2, SCH_2, CH_2CH_2, CH_2S$ 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 24)

10

L が CH_2CH_2 を表す、項目 9 から 23 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 25)

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 24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 26)

R_8 が、置換または非置換のアリールを表す、項目 9 から 25 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 27)

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 26 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 28)

R_{10} がヒドロキシアルキルを表す、項目 9 から 27 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 29)

存在する R_3 の各々が同一である、項目 9 から 28 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 30)

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 29 のいずれか一項に記載の方法。

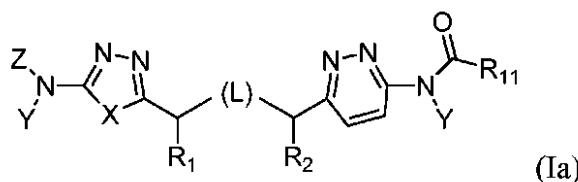
30

(項目 31)

存在する R_3 の各々が同一である、項目 9 から 30 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 32)

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 Ia の化合物

【化 15】

40

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】

50

、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 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 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 $\text{CH} = \text{CH}$ 、好ましくは S または $\text{CH} = \text{CH}$ 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 $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ を表し、

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

10

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

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

R_3 は、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルまたは $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ 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、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ を形成してもよく、

20

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、 H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 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、

30

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、 H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいは R_8 および R_9 は、これらが結合している炭素と一緒にになって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 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、

40

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 $\text{C}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_{14})$ 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、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 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

50

ドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、R₁₋₂とR₁₋₃の両方ともHではなく、R₁₋₄は、置換または非置換のアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表す、

式Iaの化合物または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)

R₁₋₁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)

R₁₋₁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、CH₂SH₂、CH₂CH₂、CH₂SまたはSH₂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CH₂CH₂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R₃(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)

R₃およびR₁₋₁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)

R₁およびR₂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)

R₃が、置換または非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表す、項目32から42のいずれか一項に記載の方法。

(項目44)

R₃が、置換または非置換のヘテロアリールアルキルを表す、項目32から43のいずれか一項に記載の方法。

(項目45)

R₃が、C(R₈)(R₉)(R₁₀)を表し、R₈が、置換または非置換のアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルを表し、R₉がHを表し、R₁₀が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルキルを表す、項目32から44のいずれか一項に記載の方法。

(項目46)

R₈が、置換または非置換のアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールを表す、項目32から45のいずれか一項に記載の方法。

(項目47)

R₁₀が、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシを表す、項目32から

4 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 48)

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、 項目 32 に記載の方法。

(項目 49)

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 48 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 50)

L が、 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2S 、 または SCH_2 を表し、 Y が H を表し、 X が S を表し、 Z が R_3 (CO) を表し、 R_1 および R_2 がそれぞれ H を表し、 R_3 が $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 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し、 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 51)

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 32 から 50 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 52)

R_8 がヘテロアリールを表す、 項目 32 から 51 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 53)

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 32 から 52 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 54)

L が CH_2CH_2 を表し、 Y が H を表し、 X が S または $\text{CH}=\text{CH}$ を表し、 Z が 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、 項目 32 から 53 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 55)

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 54 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 56)

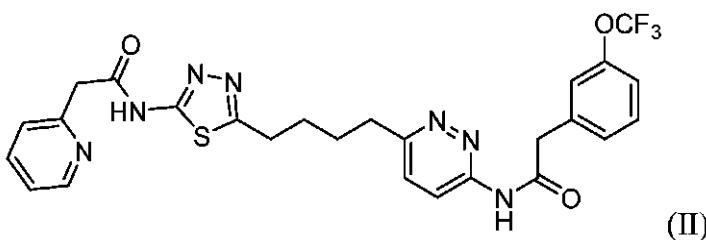
L が CH_2CH_2 を表し、 Y が H を表し、 X が S を表し、 Z が R_3 (CO) を表し、 R_1 および R_2 がそれぞれ H を表し、 R_3 が $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ を表し、 R_8 が置換または非置換のアリール、 アリールアルキル、 またはヘテロアリールを表し、 R_9 が H を表し、 R_{10} がヒドロキシ、 ヒドロキシアルキル、 またはアルコキシを表し、 R_{11} が置換または非置換のアリールアルキルを表す、 項目 32 に記載の方法。

40

(項目 57)

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】



10

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)、急性骨髓性白血病(AML)、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫様/ラブドトイド腫瘍、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/ラブドトイド腫瘍、中枢神経系胎児性腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、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)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓増殖性障害、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌(DCI-S)、胎児性腫瘍、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣細胞腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーリング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃のがん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍(GIST)、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、カポジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、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、多発性骨髓腫/形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髓異形成症候群、骨髓異形成/骨髓増殖性新生物、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病(AML)、骨髓腫、多発性骨髓腫、慢性骨髓増殖性障害、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、臍がん、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、腎孟がん、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、腎孟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、ワルデンシュトーレ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)

前記がんが、膀胱がん、乳がん(TNBCを含む)、子宮頸がん、直腸結腸がん、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、食道腺癌、神経膠芽細胞腫、頭頸部がん、白血病(急性および慢性)、低悪性度神経膠腫、肺がん(腺癌、非小細胞肺がん、および扁平上皮癌を含む)、ホジキンリンパ腫、非ホジキン

20

30

40

50

リンパ腫（NHL）、黒色腫、多発性骨髄腫（MM）、卵巣がん、脾臓がん、前立腺がん、腎臓がん（腎臓明細胞癌および腎臓の乳頭状細胞癌を含む）、および胃がんから選択される、がんを処置または予防するための、任意の先行する項目に記載の方法。

（項目60）

前記がんが腎細胞癌である、項目59に記載の方法。

（項目61）

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62）

前記がんが非小細胞肺がん（NSCLC）である、項目59に記載の方法。

（項目63）

前記がんが黒色腫である、項目59に記載の方法。

（項目64）

前記がんが膀胱がんである、項目59に記載の方法。

（項目65）

前記がんが結腸がんである、項目59に記載の方法。

（項目66）

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67）

膀胱感染症、慢性疲労症候群、サイトメガロウイルス／エプスタインバールウイルス、線維筋痛、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、HIV/AIDSウイルス、マイコプラズマ感染症、および尿路感染症から選択される慢性感染症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68）

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

（項目69）

前記1種または複数種の追加の化学療法剤が、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスピラギナーゼ、AZD5363、カルメットグラン桿菌ワクチン（bCG）、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブルファン、カンプトテシン（camptothecin）、カペシタビン、カルボプラチニン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、クロラムブシリ、クロロキン、シスプラチニン、クラドリビン、クロドロネート、コビメチニブ、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、エルロチニブ、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、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチニン、ロニダミン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカブトプリン、メスナ、メトホルミン、メトトレキセート、ミルテホシン、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、MK-2206、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オラパリブ、オキサリプラチニン、パクリタキセル、パミドロネート、パゾパニブ、ペントスタチン、ペリホシン、プリカマイシン、ポマリドミド、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ルカパリブ、セルメチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニ

10

20

30

40

50

ブ、スラミン、タラゾパリブ、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、トポテカン、トラメチニブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ベリパリブ、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、およびビノレルビンから選択される、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 0)

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 1)

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 0 に記載の方法。

10

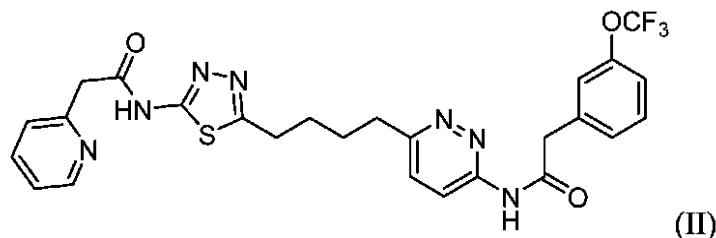
(項目 7 2)

前記一つまたは複数の非化学的方法が、手術、温熱切除、集束超音波治療、凍結療法、または前述の任意の組合せを含む、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 3)

前記イムノオンコロジー治療剤が抗 P D - L 1 抗体であり、前記グルタミナーゼ阻害剤が式 I I の化合物：

【化 1 8】



20

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 7 4)

前記がんが腎細胞癌である、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記がんが非小細胞肺がん (N S C L C) である、項目 7 3 に記載の方法。

30

(項目 7 6)

前記がんが多発性骨髄腫である、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 7 7)

前記がんが膀胱がんである、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 7 8)

前記がんが黒色腫である、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 7 9)

前記がんが結腸がんである、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 8 0)

グルタミナーゼ阻害剤と、イムノオンコロジー治療剤とを含む、薬学的組成物。

40

(項目 8 1)

イムノオンコロジー治療剤が、アルギナーゼ、 C T L A - 4 、インドールアミン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ、および / または P D - 1 / P D - L 1 の阻害剤である、項目 8 0 に記載の薬学的組成物。

(項目 8 2)

前記イムノオンコロジー薬剤が、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトックス、アポリズマブ、ブリナツモマブ、B M S - 9 3 6 5 5 9 、カツマキソマブ、デュルバルマブ、エパカドスタッフ、エプラツズマブ、インドキシモド、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、ラムブロリズマブ、M E D 1 4 7 3 6 、M P D L 3 2 8 0 A 、ニボルマブ、オ

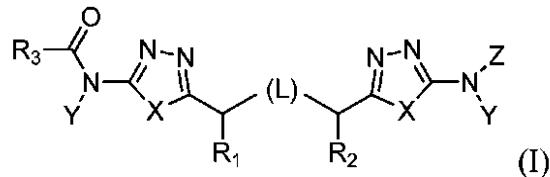
50

ビヌツズマブ、オカラツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、またはトレメリムマブである、項目 80 に記載の薬学的組成物。

(項目 83)

前記グルタミナーゼ阻害剤が、式 I の化合物

【化 19】



10

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 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、または

【化 20】



20

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 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 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、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、 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、

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、

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

R_3 は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、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 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、 R_4

および R_5 は、それぞれ独立して、H または置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、もしくはヘテロアリールオキシアルキルを表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 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、

30

40

50

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、 $C(O)R_7$ を形成してもよく

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

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80から82のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

(項目84)

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83に記載の薬学的組成物。

(項目85)

アルギナーゼ、CTLA-4、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ、および/またはPD-1/PD-L1の阻害剤であるイムノオンコロジー治療剤と、

グルタミナーゼ阻害剤と、

必要に応じて、前記イムノオンコロジー薬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。

発明の要旨

本発明は、がん、免疫疾患、または慢性感染症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イムノオンコロジー(immuno-oncology)治療剤とを共投与することを含む方法を提供する。

【0005】

一部の実施形態では、イムノオンコロジー治療剤は、アルギナーゼ、CTL4-4、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ、および/またはPD-1/PD-L1の阻害剤である。特定の実施形態では、イムノオンコロジー薬剤は、アバゴボマブ(abagovomab)、アデカツムマブ(adecatumumab)、アフツズマブ(afutuzumab)、アレムツズマブ(anatumomab mafenatox)、アポリズマブ(apolizumab)、ブリナツモマブ(BMS-936559)、カツマキソマブ(catumaxomab)、デュルバルマブ、エパカドstatt、エプラツズマブ、インドキシモド(indoximod)、イノツズマブオゾガマイシン(inotuzumab ozogamicin)、インテツムマブ(intelumumab)、イピリムマブ、イサツキシマブ、ラムブロリズマブ(lambrolizumab)、MED14736、MPDL3280A、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ(olatatumab)、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ(pidilizumab)、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ(samalizumab)、またはトレメリムマブである。一部の実施形態では、イムノオンコロジー薬剤は、インドキシモド、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、またはピディリズマブである。

【0006】

特定の実施形態において、上記グルタミナーゼ阻害剤は、式Iの化合物

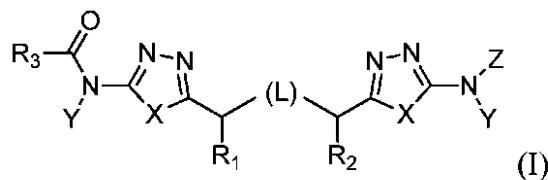
10

20

30

40

【化1】



または薬学的に許容されるその塩(式中、

Lは、CH₂SC₂H₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、CH₂、CH₂S、SC₂H₂、CH₂NHCH₂、CH=CH、または

10

【化2】



、好ましくはCH₂CH₂を表し、CHまたはCH₂単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、NH単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂またはCH₂のCH₂単位の任意の水素原子は、ヒドロキシで置き換えられていてもよく、

Xは、存在する各々に対して独立して、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、

20

Yは、存在する各々に対して独立して、HまたはCH₂O(CO)R₇を表し、

R₇は、存在する各々に対して独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキルもしくはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Zは、HまたはR₃(CO)を表し、

R₁およびR₂は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、

R₃は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルまたはC(R₈)(R₉)(R₁₀)、N(R₄)(R₅)またはOR₆を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、

30

R₄およびR₅は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、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、C(O)R₇を形成してもよく、

40

R₆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、C(O)R₇を形成してもよく、

、

R₈、R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルア

50

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

を提供する。

【0007】

10

特定の実施形態では、がんは、膀胱がん、乳がん(TNBC を含む)、子宮頸がん、直腸結腸がん、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、食道腺癌、神経膠芽細胞腫、頭頸部がん、白血病(急性および慢性)、低悪性度神経膠腫、肺がん(腺癌、非小細胞肺がん、および扁平上皮癌を含む)、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫(NHL)、黒色腫、多発性骨髄腫(MM)、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、腎臓がん(腎臓明細胞癌および腎臓の乳頭状細胞癌を含む)、および胃がんから選択される。

【0008】

20

特定の実施形態では、免疫疾患は、強直性脊椎炎、クローン病、らい性結節性紅斑(E N L)、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(post-polycythemia)、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。

【0009】

特定の実施形態では、慢性感染症は、膀胱感染症、慢性疲労症候群、サイトメガロウイルス / エブスタインバールウイルス、線維筋痛、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、HIV / AIDSウイルス、マイコプラズマ感染症、および尿路感染症から選択される。

【0010】

30

特定の実施形態では、本発明は、がん、免疫疾患、または慢性感染症の処置または予防において、ヒト患者における使用に対して適切な薬学的調製物であって、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、イムノオンコロジー治療剤と、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的調製物を提供する。特定の実施形態では、薬学的調製物は、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。

【0011】

40

他の実施形態では、本発明は、がん、免疫疾患、または慢性感染症の処置または予防のためのキットであって、該キットは、イムノオンコロジー治療剤の有効量と、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、イムノオンコロジー治療剤およびグルタミナーゼ阻害剤が、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。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、結腸癌細胞を移植した雌の b1b / c マウスにおける、経時的な腫瘍容積の変化を示すグラフである。4つの処置群が示されている(ピヒクル、CB-839、抗PD-L1抗体、およびCB-839と抗PD-L1抗体の組合せ)。n = 10である動物からの平均値 ± 標準誤差がプロットされている。

【0013】

【図2】図2は、抗PD-L1抗体で処置した個々のマウスからの、経時的な腫瘍容積の

50

変化を示すグラフである。

【0014】

【図3】図3は、CB-839と抗PD-L1抗体の組合せで処置した個々のマウスからの経時的な腫瘍容積の変化を示すグラフである。

【0015】

【図4】図4は、結腸癌細胞(CT26細胞系)を移植した雌のbalb/cマウスにおける、経時的な腫瘍容積の変化を示すグラフである。4つの処置群が示されている(ビヒクル、CB-839、抗PD-L1抗体(PD-1クローンRMP1-14)、およびCB-839と抗PD-L1抗体の組合せ)。n=10である動物からの平均値±標準誤差がプロットされている。

10

【0016】

【図5】図5は、抗PD-1抗体で処置した個々のマウスからの経時的な腫瘍容積の変化を示すグラフである。

【0017】

【図6】図6は、CB-839と抗PD-1抗体の組合せで処置した個々のマウスからの、経時的な腫瘍容積の変化を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0018】

発明の詳細な説明

本発明は、がん、免疫疾患、または慢性感染症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イムノオンコロジー治療剤とを共投与することを含む、方法を提供する。

20

【0019】

特定の実施形態では、イムノオンコロジー治療剤とグルタミナーゼ阻害剤とを共投与することは、イムノオンコロジー治療剤またはグルタミナーゼ阻害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。

【0020】

特定の実施形態では、イムノオンコロジー治療剤とグルタミナーゼ阻害剤の共同投与は、相加効果を提供する。

【0021】

30

特定の実施形態では、イムノオンコロジー治療剤とグルタミナーゼ阻害剤の共同投与は、相乗効果を提供する。

【0022】

特定の実施形態では、イムノオンコロジー治療剤およびグルタミナーゼ阻害剤は同時に投与される。

【0023】

特定の実施形態では、イムノオンコロジー治療剤は、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。

【0024】

一部の実施形態では、イムノオンコロジー治療剤は、CTLA-4、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ、および/またはPD-1/PD-L1の阻害剤である。

40

【0025】

特定の実施形態では、イムノオンコロジー治療剤は、アルギナーゼ、CTLA-4、またはPD-1/PD-L1の阻害剤である。特定の実施形態では、イムノオンコロジー治療剤はPD-L1の阻害剤である。特定の実施形態では、イムノオンコロジー薬剤は抗PD-L1抗体である。

【0026】

特定の実施形態では、イムノオンコロジー薬剤は、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトックス、アポリズマブ、アテゾリズマブ(atezolimab)、アベルマブ、ブリナツモマブ、BMS-936559、カツマキ

50

ソマブ、デュルバルマブ、エパカドスタッフ、エプラツズマブ、インドキシモド、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、ラムプロリズマブ、MED 14736、MPDL3280A、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、またはトレメリムマブである。

【0027】

特定の実施形態では、イムノオンコロジー薬剤は、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトックス、アポリズマブ、ブリナツモマブ、BMS-936559、カツマキソマブ、デュルバルマブ、エパカドスタッフ、エプラツズマブ、インドキシモド、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、ラムプロリズマブ、MED 14736、MPDL3280A、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、またはトレメリムマブである。

10

【0028】

一部の実施形態では、イムノオンコロジー薬剤は、インドキシモド、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、またはピディリズマブである。

【0029】

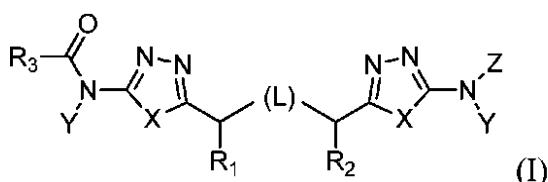
特定の実施形態では、イムノオンコロジー薬剤はイピリムマブである。

【0030】

20

特定の実施形態において、上記グルタミナーゼ阻害剤は、式Iの化合物

【化3】



または薬学的に許容されるその塩(式中、

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

30

【化4】



、好ましくはCH₂CH₂を表し、CHまたはCH₂単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられていてもよく、NH単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられていてもよく、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂またはCH₂のCH₂単位の任意の水素原子は、ヒドロキシで置き換えられていてもよく、

Xは、存在する各々に対して独立して、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、

40

Yは、存在する各々に対して独立して、HまたはCH₂O(CO)R₇を表し、

R₇は、存在する各々に対して独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキルもしくはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Zは、HまたはR₃(CO)を表し、

R₁およびR₂は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシを表し、

R₃は、存在する各々に対して独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシ

50

アルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルまたはC(R₈)(R₉)(R₁₀)、N(R₄)(R₅)またはOR₆を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、R₄およびR₅は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、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、C(O)R₇を形成してもよく、R₆は、存在する各々に対して独立して、置換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、C(O)R₇を形成してもよく、R₈、R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいはR₈およびR₉は、これらが結合している炭素と一緒にになって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、R₈、R₉およびR₁₀のうちの少なくとも2つは、Hではない)である。

【0031】

アルキル、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、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルが置換されている特定の実施形態では、これらは置換もしくは非置換のアルキル、例えば、パーフルオロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)など、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アラルキル、アリールアルコキシ、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ヒドロキシル、ハロ、アルコキシ、例えば、パーフルオロアルコキシ(例えば、トリフルオロメトキシ)など、アルコキシアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、ヒドロキシアルコキシ、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキルアルコキシ、アミノアルコキシ、アシルアミノ、アシルアミノアルキル、例えば、パーフルオロアシルアミノアルキル(例えば、トリフルオロメチルアシルアミノアルキル)など、アシルオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロシクリルアミノアルキル、ヘテロシクリルアミノアルコキシ、アミド、アミドアルキル、アミジン、イミン、オキソ、カルボニル(例えば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシル、例えば、パーフルオロアシル(例えば、C(O)CF₃)を含めたものなど)、

10

20

30

40

50

カルボニルアルキル（例えば、カルボキシアルキル、アルコキカルボニルアルキル、ホルミルアルキル、またはアシルアルキル（例えばパーフルオロアシルアルキル（例えば、-アルキルC(O)CF₃）を含めたものなど）など）、カルバメート、カルバメートアルキル、ウレア、ウレアアルキル、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホン、スルホンアミド、スルホンアミドアルキル、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、チオカルボニル（例えば、チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネートまたはホスフィネートから選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。

【0032】

特定の実施形態では、Lは、CH₂SC₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、CH₂、CH₂S、SCH₂、またはCH₂NHCH₂を表し、CH₂単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられてもよく、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂またはCH₂のCH₂単位の任意の水素原子は、ヒドロキシルで置き換えられてもよい。特定の実施形態では、Lは、CH₂SC₂、CH₂CH₂、CH₂SまたはSCH₂を表す。特定の実施形態では、LはCH₂CH₂を表す。特定の実施形態では、LはCH₂SC₂ではない。

10

【0033】

特定の実施形態では、YはHを表す。

【0034】

特定の実施形態では、Xは、SまたはCH=CHを表す。特定の実施形態では、一方または両方のXはCH=CHを表す。特定の実施形態では、各XはSを表す。特定の実施形態では、一方のXはSを表し、他方のXはCH=CHを表す。

20

【0035】

特定の実施形態では、ZはR₃(CO)を表す。ZがR₃(CO)である特定の実施形態では、存在するR₃の各々は同一ではない（例えば、式Iの化合物は対称的ではない）。

【0036】

特定の実施形態では、R₁およびR₂は、それぞれHを表す。

【0037】

特定の実施形態では、R₃は、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。特定の実施形態では、R₃はC(R₈)(R₉)(R₁₀)を表し、R₈は、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、例えば、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールなどを表し、R₉はHを表し、R₁₀は、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシまたはアルコキシアルキル、例えば、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシなどを表す。

30

【0038】

特定の実施形態では、Lは、CH₂SC₂、CH₂CH₂、CH₂SまたはSCH₂、例えば、CH₂CH₂、CH₂SまたはSCH₂などを表し、YはHを表し、XはSを表し、ZはR₃(CO)を表し、R₁およびR₂は、それぞれHを表し、各R₃は、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。特定のこのような実施形態では、存在するR₃の各々は同一である。

40

【0039】

特定の実施形態では、Lは、CH₂SC₂、CH₂CH₂、CH₂SまたはSCH₂を表し、YはHを表し、XはSを表し、ZはR₃(CO)を表し、R₁およびR₂は、それぞれHを表し、各R₃はC(R₈)(R₉)(R₁₀)を表し、R₈は、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、例えば、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールなどを表し、R₉はHを表し、R₁₀は、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシまたはアルコキシアルキル、例えば、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシなどを表す。特定のこのような実施形態では、存在するR

50

₃ の各々は同一である。

【0040】

特定の実施形態では、LはCH₂CH₂を表し、YはHを表し、Xは、SまたはCH=CHを表し、ZはR₃(CO)を表し、R₁およびR₂は、それぞれHを表し、各R₃は、置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表す。特定のこのような実施形態では、各XはSを表す。他の実施形態では、存在するXの一方または両方は、CH=CHを表し、例えば、存在するXの一方はSを表し、存在するXの他方はCH=CHを表す。前述の実施形態の特定の実施形態では、存在するR₃の各々は同一である。前述の実施形態の他の実施形態では、存在するXの一方はSを表し、存在するXの他方はCH=CHを表し、存在するR₃の2つは同一ではない。 10

【0041】

特定の実施形態では、LはCH₂CH₂を表し、YはHを表し、XはSを表し、ZはR₃(CO)を表し、R₁およびR₂は、それぞれHを表し、各R₃はC(R₈)(R₉)(R₁₀)を表し、R₈は、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールを表し、R₉はHを表し、R₁₀は、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。特定のこのような実施形態では、R₈はアリールを表し、R₁₀はヒドロキシアルキルを表す。特定のこのような実施形態では、存在するR₃の各々は同一である。

【0042】

LがCH₂、CH₂CH₂CH₂またはCH₂CH₂を表し、XがOを表し、ZがR₃(CO)を表す特定の実施形態では、両方のR₃基ともが、アルキル(例えば、メチルなど)でもなく、C(R₈)(R₉)(R₁₀)(式中、R₈、R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、水素またはアルキルである)でもない。 20

【0043】

LがCH₂CH₂を表し、XがSを表し、ZがR₃(CO)を表す特定の実施形態では、両方のR₃基ともが、フェニルでも、ヘテロアリール(例えば、2-フリルなど)でもない。

【0044】

LがCH₂CH₂を表し、XがOを表し、ZがR₃(CO)を表す特定の実施形態では、両方のR₃基ともが、N(R₄)(R₅)(式中、R₄はアリール、例えばフェニルなどであり、R₅はHである)ではない。 30

【0045】

LがCH₂SC₂H₂を表し、XがSを表し、ZがR₃(CO)を表す特定の実施形態では、両方のR₃基ともが、アリール(例えば、必要に応じて置換されているフェニルなど)でも、アラルキル(例えば、ベンジルなど)でも、ヘテロアリール(例えば、2-フリル、2-チエニルまたは1,2,4-トリゾールなど)でも、置換もしくは非置換のアルキル(例えば、メチル、クロロメチル、ジクロロメチル、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチルまたはヘキシルなど)でも、ヘテロシクリル(例えば、ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンなど)でも、アルコキシ(例えば、メトキシ、ペンチルオキシまたはエトキシなど)でもない。 40

【0046】

LがCH₂SC₂H₂を表し、XがSを表し、ZがR₃(CO)を表す特定の実施形態では、両方のR₃基ともが、N(R₄)(R₅)(式中、R₄はアリール、例えば、置換もしくは非置換のフェニル(例えば、フェニル、3-トリル、4-トリル、4-プロモフェニルまたは4-ニトロフェニル)などであり、R₅はHである)ではない。

【0047】

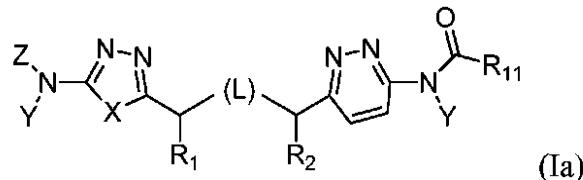
LがCH₂CH₂CH₂を表し、XがSを表し、ZがR₃(CO)を表す特定の実施形態では、両方のR₃基ともが、アルキル(例えば、メチル、エチル、またはプロピルなど)でも、シクロアルキル(例えば、シクロヘキシルなど)でも、C(R₈)(R₉)(R₁₀)(式中、R₈、R₉およびR₁₀のいずれかは、これらが結合しているCと一緒に 50

なって、前述のいずれかを形成する)でもない。

【0048】

本明細書に記載の方法の特定の実施形態において、上記グルタミナーゼ阻害剤は、式 I a の化合物

【化5】



10

または薬学的に許容されるその塩(式中、

L は、CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、CH₂、CH₂S、SCH₂、CH₂NHCH₂、CH=CH、または

【化6】



、好ましくはCH₂CH₂を表し、CHまたはCH₂単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられてもよく、NH単位の任意の水素は、アルキルで置き換えられてもよく、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂またはCH₂のCH₂単位の任意の水素原子は、ヒドロキシで置き換えられてもよく、

20

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もよく、

Yは、存在する各々に対して独立して、HまたはCH₂O(CO)R₇を表し、

R₇は、存在する各々に対して独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキルもしくはヘテロシクリルアルコキシを表し、

Zは、HまたはR₃(CO)を表し、

R₁およびR₂は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシ、好ましくはHを表し、

30

R₃は、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルまたはC(R₈)(R₉)(R₁₀)、N(R₄)(R₅)またはOR₆を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、

R₄およびR₅は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、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、C(O)R₇を形成してもよく、

40

R₆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

50

を表し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、

R₈、R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルを表すか、あるいはR₈およびR₉は、これらが結合している炭素と一緒にになって、炭素環式またはヘテロ環式環系を形成し、任意の遊離ヒドロキシル基は、アシル化されて、C(O)R₇を形成してもよく、R₈、R₉およびR₁₀のうちの少なくとも2つは、Hではなく、

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

R₁₂およびR₁₃は、それぞれ独立して、Hまたは置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、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、C(O)R₇を形成してもよく、R₁₂およびR₁₃の両方ともがHではなく、

R₁₄は、置換または非置換のアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリールオキシアルキルを表す)である。

【0049】

アルキル、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、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールオキシアルキルが置換されている特定の実施形態では、これらは置換もしくは非置換のアルキル、例えば、パーフルオロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)など、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アラルキル、アリールアルコキシ、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、ヒドロキシル、ハロ、アルコキシ、例えば、パーフルオロアルコキシ(例えば、トリフルオロメチルアルコキシ)、アルコキシアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、ヒドロキシアルコキシ、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキルアルコキシ、アミノアルコキシ、アシルアミノ、アシルアミノアルキル、例えば、パーフルオロアシルアミノアルキル(例えば、トリフルオロメチルアシルアミノアルキル)など、アシルオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロシクリルアミノアルキル、ヘテロシクリルアミノアルコキシ、アミド、アミドアルキル、アミジン、イミン、オキソ、カルボニル(例えば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシル、例えば、パーフルオロアシル(例えば、C(O)CF₃)を含めたものなど)、カルボニルアルキル(例えば、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル

10

20

30

40

50

、ホルミルアルキル、またはアシルアルキル（例えばパーエルオロアシルアルキル（例えば、-アルキルC(O)CF₃）を含めたものなど）など）、カルバメート、カルバメートアルキル、ウレア、ウレアアルキル、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホン、スルホンアミド、スルホンアミドアルキル、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、チオカルボニル（例えば、チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネートまたはホスフィネートから選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。

【0050】

特定の実施形態では、R₁₁は、置換もしくは非置換のアリールアルキル、例えば、置換もしくは非置換のベンジルなどを表す。

10

【0051】

特定の実施形態では、Lは、CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、CH₂、CH₂S、SCH₂、またはCH₂NHCH₂を表し、CH₂単位の任意の水素原子は、アルキルまたはアルコキシで置き換えられてもよく、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂またはCH₂のCH₂単位の任意の水素原子は、ヒドロキシルで置き換えられてもよい。特定の実施形態では、Lは、CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂SまたはSCH₂、好ましくはCH₂CH₂を表す。特定の実施形態では、LはCH₂SCH₂ではない。

【0052】

特定の実施形態では、各YはHを表す。他の実施形態では、少なくとも1つのYはCH₂O(CO)R₇である。

20

【0053】

特定の実施形態では、Xは、SまたはCH=CHを表す。特定の実施形態では、XはSを表す。

【0054】

特定の実施形態では、R₁およびR₂は、それぞれHを表す。

【0055】

特定の実施形態では、ZはR₃(CO)を表す。ZがR₃(CO)である特定の実施形態では、R₃およびR₁₁は同一ではない（例えば、式Iの化合物は対称的ではない）。

【0056】

特定の実施形態では、ZはR₃(CO)を表し、R₃は、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。特定の実施形態では、Zは、R₃(CO)を表し、R₃はC(R₈)(R₉)(R₁₀)を表し、R₈は、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、例えば、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールなどを表し、R₉はHを表し、R₁₀は、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシまたはアルコキシアルキル、例えば、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシなどを表す。特定の実施形態では、ZはR₃(CO)を表し、R₃はヘテロアリールアルキルを表す。

30

【0057】

特定の実施形態では、Lは、CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂SまたはSCH₂、例えば、CH₂CH₂などを表し、YはHを表し、XはSを表し、ZはR₃(CO)を表し、R₁およびR₂は、それぞれHを表し、R₃は、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表し、R₁₁はアリールアルキルを表す。特定のこのようない実施形態では、R₃はヘテロアリールアルキルを表す。

40

【0058】

特定の実施形態では、Lは、CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂SまたはSCH₂、例えば、CH₂CH₂などを表し、YはHを表し、XはSを表し、ZはR₃(CO)を表し、R₁およびR₂は、それぞれHを表し、各R₃はC(R₈)(R₉)(R₁₀)を表し、R₈は、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、例えば、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールなどを表し、R₉はHを表し

50

、R₁₀は、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシまたはアルコキシアルキル、例えば、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシなどを表し、R₁₁はアリールアルキルを表す。特定のこのような実施形態では、R₈はヘテロアリールを表す。

【0059】

特定の実施形態では、LはCH₂CH₂を表し、YはHを表し、Xは、SまたはC=CH、例えば、Sなどを表し、ZはR₃(CO)を表し、R₁およびR₂は、それぞれHを表し、R₃は、置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表し、R₁₁はアリールアルキルを表す。特定のこのような実施形態では、R₃はヘテロアリールアルキルを表す。

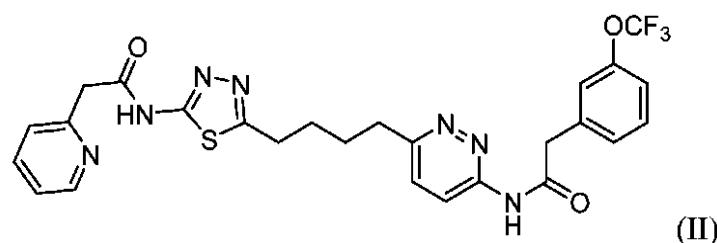
【0060】

特定の実施形態では、LはCH₂CH₂を表し、YはHを表し、XはSを表し、ZはR₃(CO)を表し、R₁およびR₂は、それぞれHを表し、R₃はC(R₈)(R₉)(R₁₀)を表し、R₈は、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールを表し、R₉はHを表し、R₁₀は、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、R₁₁はアリールアルキルを表す。特定のこのような実施形態では、R₈はアリールを表し、R₁₀はヒドロキシアルキルを表す。特定の他の実施形態では、R₈はヘテロアリールを表す。

【0061】

本明細書中に記載されている方法の特定の実施形態では、グルタミナーゼ阻害剤は、式(I)の構造を有する化合物

【化7】



または薬学的に許容されるその塩である。式(I)の化合物は、代わりに、本明細書で「CB-839」と呼ばれる。

【0062】

特定の実施形態では、がんは、急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫様/ラブドトイド腫瘍、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/ラブドトイド腫瘍、中枢神経系胎児性腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、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)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓増殖性障害、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌(DCIS)、胎児性腫瘍、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣細胞腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーリング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃のがん(gastric cancer)、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍(GIST)、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、カポジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、白血病、口唇および口腔がん(lip and oral cavity cancer)、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(mouth cancer)、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髓腫/形質細胞新生物、菌

10

20

30

40

50

状息肉腫、骨髓異形成症候群、骨髓異形成 / 骨髓増殖性新生物、慢性骨髓性白血病 (C M L)、急性骨髓性白血病 (A M L)、骨髓腫、多発性骨髓腫、慢性骨髓増殖性障害、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 (oral cancer)、口腔がん (oral cavity cancer)、口唇がん、中咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膵がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔がん、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 (C N S) リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、明細胞腎細胞癌、腎孟がん、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、頭頸部扁平上皮癌 (H N S C C)、胃がん (s t o m a c h cancer)、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 (t h r o a t cancer)、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、腎孟および尿管の移行性細胞がん、トリプルネガティブ乳がん (T N B C)、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、ワルデンシュトーレムマクログロブリン血症、またはウィルムス腫瘍である。

【 0 0 6 3 】

特定の実施形態では、がんは、膀胱がん、乳がん (T N B C を含む)、子宮頸がん、直腸結腸がん、慢性リンパ球性白血病 (C L L)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L)、食道腺癌、神経膠芽細胞腫、頭頸部がん、白血病 (急性および慢性)、低悪性度神経膠腫、肺がん (腺癌、非小細胞肺がん、および扁平上皮癌を含む)、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫 (N H L)、黒色腫、多発性骨髓腫 (M M)、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん (腎臓明細胞癌および腎臓の乳頭状細胞癌を含む)、および胃がんから選択される。

【 0 0 6 4 】

特定の実施形態では、がんは多発性骨髓腫である。

【 0 0 6 5 】

特定の実施形態では、がんは腎細胞癌である。

【 0 0 6 6 】

特定の実施形態では、がんは非小細胞肺がん (N S C L C) である。

【 0 0 6 7 】

特定の実施形態では、がんは黒色腫である。

【 0 0 6 8 】

特定の実施形態では、がんは膀胱がんである。

【 0 0 6 9 】

特定の実施形態では、がんは結腸がんである。

【 0 0 7 0 】

特定の実施形態では、免疫疾患は、強直性脊椎炎、クローン病、らい性結節性紅斑 (E N L)、移植片対宿主病 (G V H D)、H I V 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 (R A)、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。

【 0 0 7 1 】

特定の実施形態では、慢性感染症は、膀胱感染症、慢性疲労症候群、サイトメガロウイルス / エプスタインバールウイルス、線維筋痛、B 型肝炎ウイルス (H B V)、C 型肝炎ウイルス (H C V)、H I V / A I D S ウィルス、マイコプラズマ感染症、および尿路感染症から選択される。

【 0 0 7 2 】

特定の実施形態では、上記グルタミナーゼ阻害剤は、2013年5月30日に公開された P C T 出願公開番号 W O 2 0 1 3 / 0 7 8 1 2 3 (その内容は、本明細書中に参考とし

10

20

30

40

50

て援用される)に表3において開示されている化合物のうちのいずれか1つから選択される。好ましくは、この化合物は、化合物1、2、6、7、8、11、13、14、15、16、17、18、19、20、21、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、35、36、38、39、40、41、43、44、47、48、50、51、52、54、55、58、63、64、65、67、68、69、70、71、72、73、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、92、93、94、95、97、99、100、102、105、107、111、112、114、115、116、117、118、120、121、122、123、126、127、133、135、136、138、140、141、143、146、147、148、152、153、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、168、169、170、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、185、186、187、188、189、190、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、208、210、211、213、214、216、217、219、220、226、227、228、229、231、232、234、235、236、237、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、273、274、275、276、278、279、280、281、282、283、285、286、287、288、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、302、304、1038、306、307、308、309、310、311、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、327、329、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、527、347、348、349、350、351、352、353、354、355、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598 10 20 30 40 50

、 5 9 9 、 6 0 0 、 6 0 1 、 6 0 2 、 6 0 3 、 6 0 4 、 6 0 5 、 6 0 6 、 6 0 7 、 6 0 8
 、 6 0 9 、 6 1 0 、 6 1 1 、 6 1 2 、 6 1 3 、 6 1 4 、 6 1 5 、 6 1 6 、 6 1 7 、 6 1 8
 、 6 1 9 、 6 2 0 、 6 2 1 、 6 2 2 、 6 2 3 、 6 2 4 、 6 2 5 、 6 2 6 、 6 2 7 、 6 2 8
 、 6 2 9 、 6 3 0 、 6 3 1 、 6 3 2 、 6 3 3 、 6 3 4 、 6 3 5 、 6 3 6 、 6 3 8 、 6 3 9
 、 6 4 0 、 6 4 1 、 6 4 4 、 6 4 5 、 6 4 6 、 6 4 7 、 6 4 8 、 6 4 9 、 6 5 0 、 6 5 1
 、 6 5 2 、 6 5 3 、 6 5 4 、 6 5 5 、 6 5 6 、 6 5 7 、 6 5 8 、 6 5 9 、 6 6 0 、 6 6 1
 、 6 6 2 、 6 6 3 、 6 6 4 、 6 6 5 、 6 6 6 、 6 6 7 、 6 6 8 、 6 6 9 、 6 7 0 、 6 7 1
 、 6 7 2 、 6 7 3 、 6 7 4 、 6 7 5 、 6 7 6 、 6 7 7 、 6 7 8 、 6 7 9 、 6 8 0 、 6 8 1
 、 6 8 2 、 6 8 3 、 6 8 4 、 6 8 5 、 6 8 6 、 6 8 7 、 6 8 8 、 6 8 9 、 6 9 0 、 6 9 2
 、 6 9 3 、 6 9 4 、 6 9 5 、 6 9 6 、 6 9 7 、 6 9 8 、 6 9 9 、 7 0 0 、 7 0 1 、 7 0 2 10
 、 7 0 3 、 7 0 4 、 7 0 5 、 7 0 7 、 7 0 8 、 7 0 9 、 7 1 5 、 7 1 6 、 7 1 7 、 7 1 8
 、 7 1 9 、 7 2 0 、 7 2 1 、 7 2 2 、 7 2 3 、 7 2 4 、 7 2 5 、 7 2 6 、 7 2 7 、 7 2 8
 、 7 2 9 、 または 7 3 0 から選択される。

【 0 0 7 3 】

特定の実施形態では、グルタミナーゼ阻害剤は、例えば、親化合物中のヒドロキシルがエステルもしくはカーボネートとして与えられる、または親化合物中に存在するカルボン酸がエステルとして与えられる式 I または I a の化合物のプロドラッグであってよい。特定のこの実施形態では、プロドラッグは代謝されて、インピボで活性のある親化合物になる（例えば、エステルは加水分解されて、対応するヒドロキシルまたはカルボン酸になる）。

20

【 0 0 7 4 】

特定の実施形態では、グルタミナーゼ阻害剤化合物はラセミであってよい。特定の実施形態では、グルタミナーゼ阻害剤化合物は、1種のエナンチオマーで富化されてよい。例えば、グルタミナーゼ阻害剤は、30%より高い e e 、40%より高い e e 、50%より高い e e 、60%より高い e e 、70%より高い e e 、80%より高い e e 、もしくは90%より高い e e を有してよく、95%もしくは95%より高い e e さえ有してもよい。特定の実施形態では、グルタミナーゼ阻害剤は、1つより多くの立体中心を有していてよい。特定のこの実施形態では、阻害剤は、1種または複数種のジアステレオマーに富化されてよい。例えば、阻害剤は、30%より高い d e 、40%より高い d e 、50%より高い d e 、60%より高い d e 、70%より高い d e 、80%より高い d e 、もしくは90%より高い d e を有してよく、95%もしくは95%より高い d e さえ有してもよい。

30

【 0 0 7 5 】

特定の実施形態では、本発明は、がん、例えば、膀胱がん、乳がん（T N B C を含む）、子宮頸がん、直腸結腸がん、慢性リンパ球性白血病（C L L ）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（D L B C L ）、食道腺癌、神経膠芽細胞腫、頭頸部がん、白血病（急性および慢性）、低悪性度神経膠腫、肺がん（腺癌、非小細胞肺がん、および扁平上皮癌を含む）、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（N H L ）、黒色腫、多発性骨髄腫（M M ）、卵巣がん、脾臓がん、前立腺がん、腎臓がん（腎臓明細胞癌および腎臓の乳頭状細胞癌を含む）、または胃がんなどを、イムノオンコロジー薬剤（例えば、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトックス、アポリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ブリナツモマブ、B M S - 9 3 6 5 5 9 、カツマキソマブ、デュルバルマブ、エパカドスタッフ、エプラツズマブ、インドキシモド、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、ラムプロリズマブ、M E D 1 4 7 3 6 、M P D L 3 2 8 0 A 、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、またはトレメリムマブなど）、およびグルタミナーゼ阻害剤（例えば、式 I 、 I a 、 I I の化合物または薬学的に許容されるその塩など）を用いて処置または予防する方法に関する。

40

【 0 0 7 6 】

50

特定のこのような実施形態では、イムノオンコロジー薬剤は、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトックス、アポリズマブ、ブリナツモマブ、BMS-936559、カツマキソマブ、デュルバルマブ、エパカドスタッフ、エプラツズマブ、インドキシモド、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、ラムプロリズマブ、MED14736、MPDL3280A、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、またはトレメリムマブである。

【0077】

特定の実施形態では、本発明は、イムノオンコロジー薬剤（例えば、抗CTLA-4抗体（例えば、イピリムマブ）または抗PD-L1抗体）およびグルタミナーゼ阻害剤（例えば、式I、Ia、IIの化合物または薬学的に許容されるその塩）を用いて、がんを処置または予防する方法に関する。 10

【0078】

特定の例示的な実施形態では、本発明は、グルタミナーゼ阻害剤、例えば、CB-839を、イムノオンコロジー薬剤としての抗PD-L1抗体と組み合わせてがんを処置する方法を提供する。特定のこのような実施形態では、がんは腎細胞癌である。特定のこのような実施形態では、がん療法におけるCB-839と抗PD-L1抗体の組合せは相乗効果を提供する。 20

【0079】

特定の実施形態では、本発明は、免疫疾患（例えば、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）を、イムノオンコロジー薬剤（例えば、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトックス、アポリズマブ、ブリナツモマブ、BMS-936559、カツマキソマブ、デュルバルマブ、エパカドスタッフ、エプラツズマブ、インドキシモド、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、ラムプロリズマブ、MED14736、MPDL3280A、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、またはトレメリムマブなど）、およびグルタミナーゼ阻害剤（例えば、式I、Ia、IIの化合物または薬学的に許容されるその塩など）を用いて処置または予防する方法に関する。 30

特定の実施形態では、免疫疾患を処置または予防する方法は、イムノオンコロジー薬剤である抗CTLA-4抗体（例えば、イピリムマブ）または抗PD-L1抗体、およびグルタミナーゼ阻害剤（例えば、式I、Ia、IIの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）の投与を含む。

【0080】

特定の実施形態では、本発明は、慢性感染症（例えば、膀胱感染症、慢性疲労症候群、サイトメガロウイルス／エプスタインバールウイルス、線維筋痛、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、HIV／AIDSウイルス、マイコプラズマ感染症、または尿路感染症）を、イムノオンコロジー薬剤（例えば、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトックス、アポリズマブ、ブリナツモマブ、BMS-936559、カツマキソマブ、デュルバルマブ、エパカドスタッフ、エプラツズマブ、インドキシモド、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、ラムプロリズマブ、MED14736、MPDL3280A、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、またはトレメリムマブなど）、およびグルタミナーゼ阻害剤（例えば、式I、Ia、IIの化合物または薬学的に許容されるその塩など）を用いて処置または予防する方法に関する。 40

する。特定の実施形態では、慢性感染症を処置または予防する方法は、イムノオンコロジー薬剤（例えば、抗 C T L A - 4 抗体（例えば、イピリムマブ）または抗 P D - L 1 抗体）、およびグルタミナーゼ阻害剤（例えば、式 I、I a、I I の化合物または薬学的に許容されるその塩）の投与を含む。

【 0 0 8 1 】

特定の実施形態では、本発明は、イムノオンコロジー薬剤（例えば、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトックス、アポリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ブリナツモマブ、B M S - 9 3 6 5 5 9、カツマキソマブ、デュルバルマブ、エパカドスタッフ、エプラツズマブ、インドキシモド、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、ラムプロリズマブ、M E D 1 4 7 3 6、M P D L 3 2 8 0 A、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、またはトレメリムマブ）と、グルタミナーゼ阻害剤（例えば、式 I、I a、I I の化合物または薬学的に許容されるその塩）とを含む薬学的組成物を提供する。

【 0 0 8 2 】

特定のこのような実施形態では、イムノオンコロジー薬剤は、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトックス、アポリズマブ、ブリナツモマブ、B M S - 9 3 6 5 5 9、カツマキソマブ、デュルバルマブ、エパカドスタッフ、エプラツズマブ、インドキシモド、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、ラムプロリズマブ、M E D 1 4 7 3 6、M P D L 3 2 8 0 A、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、またはトレメリムマブである。

【 0 0 8 3 】

特定の実施形態では、本発明は、イムノオンコロジー薬剤（例えば、抗 C T L A - 4 抗体（例えば、イピリムマブ）または抗 P D - L 1 抗体）と、グルタミナーゼ阻害剤（例えば、式 I、I a、I I の化合物または薬学的に許容されるその塩）とを含む薬学的組成物を提供する。

【 0 0 8 4 】

特定の実施形態では、グルタミナーゼ阻害剤の治療用調製物は、化合物（例えば、式 I または I a のもの）の主に 1 種のエナンチオマーを提供するように富化され得る。エナンチオマーが富化された混合物は、例えば、少なくとも 6 0 モルパーセントの 1 種のエナンチオマーを含むことができるか、あるいは、より好ましくは少なくとも 7 5、9 0、もしくは 9 5 モルパーセントの、または 9 9 モルパーセントもの 1 種のエナンチオマーを含むことができる。特定の実施形態では、1 種のエナンチオマーに富化されたグルタミナーゼ阻害剤化合物は、他のエナンチオマーを実質的に含まず、ここで、実質的に含まないとは、例えば組成物または化合物混合物中の、他のエナンチオマーの量と比較して、対象の物質が 1 0 % 未満、または 5 % 未満、または 4 % 未満、または 3 % 未満、または 2 % 未満、または 1 % 未満を構成することを意味する。例えば、グルタミナーゼ阻害剤組成物または化合物混合物が 9 8 グラムの第 1 のエナンチオマーおよび 2 グラムの第 2 のエナンチオマーを含有する場合、これは、9 8 モルパーセントの第 1 のエナンチオマーおよびほんの 2 % の第 2 のエナンチオマーを含有するといわれる。

【 0 0 8 5 】

特定の実施形態では、治療用調製物は、グルタミナーゼ阻害剤化合物（例えば、式 I または I a のもの）の主に 1 種のジアステレオマーを提供するように富化され得る。ジアステレオマーが富化された混合物は、例えば、少なくとも 6 0 モルパーセントの 1 種のジアステレオマーを含むことができるか、あるいは、より好ましくは少なくとも 7 5、9 0、もしくは 9 5 モルパーセントの、または 9 9 モルパーセントもの 1 種のジアステレオマーを含むことができる。

10

20

30

40

50

【0086】

特定の実施形態では、本発明は、ヒト患者における使用に対して適切な薬学的調製物であって、CTLA-4、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ、およびPD-1/PD-L1の阻害剤から選択されるイムノオンコロジー薬剤と、上に示されている化合物のいずれか（例えば、グルタミナーゼ阻害剤、例えば、式I、Ia、またはIIの化合物など）と、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的調製物を提供する。特定の実施形態では、薬学的調製物は、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。特定の実施形態では、薬学的調製物は、ヒト患者における使用に対して適切であるほどの十分に低いバイロジエン活性を有する。

10

【0087】

本発明の一実施形態は、イムノオンコロジー薬剤、例えば、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アツツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトックス、アポリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ブリナツモマブ、BMS-936559、カツマキソマブ、デュルバルマブ、エパカドスタッフ、エプラツズマブ、インドキシモド、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、ラムブロリズマブ、MED14736、MPDL3280A、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、またはトレメリムマブなどと、グルタミナーゼ阻害剤、例えば、式I、Ia、IIの化合物または薬学的に許容されるその塩などと、イムノオンコロジー薬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を提供する。

20

【0088】

他の実施形態では、本発明は、抗CTLA-4抗体（例えば、イピリムマブ）または抗PD-L1抗体などのイムノオンコロジー薬剤と、式I、Ia、IIの化合物または薬学的に許容されるその塩などのグルタミナーゼ阻害剤と、イムノオンコロジー薬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を提供する。

【0089】

本発明の使用

30

併用療法は、がんなどの多くの疾患環境における重要な処置モダリティである。最近の科学の進歩により、これらおよび他の複雑な疾患の根底にある病態生理学的プロセスについての我々の理解は深まった。この理解の深まりは、治療応答を改善するか、耐性の発生を最小限に抑えるか、または有害事象を最小限に抑えるための複数の治療ターゲットを対象とする薬物の組合せを使用する新規の治療アプローチを開発する起動力をもたらした。併用療法が顕著な治療的利点をもたらす環境において、グルタミナーゼ阻害剤などの新規研究用薬物との組合せの開発に増えた関心が高まっている。

【0090】

多剤療法と呼ばれることがある併用療法への関心は、オンコロジーにおいて最も突出しているが、併用療法はまた免疫疾患などの他の治療的環境においても潜在的な用途を有する。

40

【0091】

複数の治療剤と一緒に投与することを考慮すると、どのような薬物相互作用が観察されるかについて懸念しなければならない。この作用はポジティブにも（薬物の効果が増大する場合）、拮抗的にも（薬物の効果が低減する場合）なり得るか、またはどちらも単独では生じない新規の副作用が引き起こされ得る。

【0092】

相互作用が薬物相互作用の1つまたは両方の効果の増加を引き起こす場合、併用した薬物の最終的効果がいずれかの薬物を単独で投与する場合を上回る程度を計算することができ、それは「組合せ指数」（CI）（ChouおよびTalay, 1984年）と呼

50

ばれるものをもたらすことができる。1またはほぼ1の組合せ指数は「相加的」と考えられるのに対して1を超える値は「相乗的」と考えられる。

【0093】

免疫標的薬剤（また、イムノオンコロジー薬剤としても公知）は、免疫細胞をモジュレートすることによって腫瘍に対して作用する。がん免疫療法の分野は、急速に成長し、新規標的が常に特定されている（ChenおよびMellman、2013年；Morrisseyら、2016年；Kohrtら、2016年）。本発明は、イムノオンコロジー薬剤とグルタミナーゼ阻害剤との組合せを提供する。

【0094】

イムノオンコロジー薬剤の例は、免疫チェックポイント、例えば、2B4、4-1BB (CD137)、AaR、B7-H3、B7-H4、BAFFR、BTLA、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CD80、CD83リガンド、CD86、CD160、CD200、CD5、CEACAM、CTLA-4、GITR、HVE M、ICAM-1、KIR、LAG-3、LAIR1、LFA-1 (CD11a / CD18)、LIGHT、NKG2C、NKP80、OX40、PD-1、PD-L1、PD-L2、SLAMF7、TGF β 、TIGIT、Tim3およびVISTAなどをモジュレートする薬剤を含む。

【0095】

イムノオンコロジー薬剤は、抗体、ペプチド、小分子またはウイルスの形態であってよい。

20

【0096】

本発明は、CTLA-4、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ、およびPD-1 / PD-L1の阻害剤から選択されるイムノオンコロジー薬剤と、グルタミナーゼ阻害剤とを含む併用療法を提供する。特定の実施形態では、併用療法は、がん、免疫学的障害、または慢性感染症を処置または予防する。

【0097】

本発明の特定の実施形態は、イムノオンコロジー薬剤およびグルタミナーゼ阻害剤を投与することを含む、がんを処置することに関する。特定の実施形態では、がんは、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫様 / ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、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）、慢性骨髓性白血病（CML）、慢性骨髓増殖性障害、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌（DCIS）、胎児性腫瘍、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣細胞腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーリング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃のがん（gastric cancer）、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、カポジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、白血病、口唇および口腔がん（lip and oral cavity cancer）、肝がん、上皮内小葉癌（L CIS）、肺がん、リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、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（mouth cancer）、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髓腫 / 形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髓異形成症候群、骨髓異形成 / 骨髓増殖性新生物、慢性骨髓性白血病（CML）、急性骨髓性白血病（AML）、骨髓腫、多発性骨髓腫、慢性骨髓増殖性障害、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、

30

40

50

口腔のがん(oral cancer)、口腔がん(oral cavity cancer)、口唇がん、中咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膀がん、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、明細胞腎細胞癌、腎孟がん、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(例えば、転移性)、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、胃がん(stomach cancer)、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(throat cancer)、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、腎孟および尿管の移行性細胞がん、トリプルネガティブ乳がん(TNBC)、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、ならびにウィルムス腫瘍から選択されるがんの1種または変異形であってよい。10

【0098】

特定の実施形態では、がんは、膀胱がん、乳がん(TNBCを含む)、子宮頸がん、直腸結腸がん、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、食道腺癌、神経膠芽細胞腫、頭頸部がん、白血病(急性および慢性)、低悪性度神経膠腫、肺がん(腺癌、非小細胞肺がん、および扁平上皮癌を含む)、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫(NHL)、黒色腫、多発性骨髄腫(MM)、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、腎臓がん(腎臓明細胞癌および腎臓の乳頭状細胞癌を含む)、および胃がんから選択される。20

【0099】

免疫系が関与する疾患(免疫障害/疾患、免疫媒介性障害/疾患または免疫関連障害/疾患とも呼ばれる)は、免疫系の異常に低い活性または過敏性により引き起こされる。免疫系過敏の場合、身体はそれ自体の組織を攻撃し、損傷させる(また自己免疫疾患としても公知である)。すべてを包括するわけではないが、一部の公知の免疫関連障害として、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が挙げられる。特定の実施形態では、本発明は、免疫疾患を処置する方法であって、イムノオンコロジー薬剤およびグルタミナーゼ阻害剤を投与することを含む、方法を提供する。特定の実施形態では、免疫媒介性障害は、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。30

【0100】

グルタミンは、窒素、炭素、およびエネルギーの担体として重要な役割を果たす。グルタミンは、肝臓のウレア合成のために、腎臓のアンモニア産生のために、糖新生のために、および多くの細胞用の呼吸の燃料として使用されている。グルタミンのグルタメートへの変換は、ミトコンドリア酵素、グルタミナーゼ('GLS')により開始される。2つの主要な形態の酵素、KタイプおよびLタイプが存在し、これらは、グルタミンに対するこれらのKm値およびグルタメートに対する応答により区別され、Km値、またはミカエリス定数は、最大速度の半分に到達するのに必要とされる基質濃度である。「肝臓タイプ」またはGLS2としても公知のLタイプは、グルタミンに対して高いKmを有し、グルタメート耐性がある。「腎臓タイプ」またはGLS1としてもまた公知のKタイプは、グルタミンに対して低いKmを有し、グルタメートにより阻害される。グルタミナーゼCまたは「GAC」と呼ばれる代替のスプライス形態のGLS1が最近特定され、GLS1と同様の活性特徴を有する。特定の実施形態では、グルタミナーゼ阻害剤化合物は、GLS40

1、G L S 2 および G A C を選択的に阻害することができる。好ましい実施形態では、グルタミナーゼ阻害剤化合物は G L S 1 および G A C を選択的に阻害する。

【 0 1 0 1 】

特定の実施形態では、がん、免疫疾患、または慢性感染症を処置または予防する方法は、1種または複数種の追加の治療剤を、イムノオンコロジー薬剤およびグルタミナーゼ阻害剤と共に投与することをさらに含み得る。本発明の化合物と共に投与することができる治療剤として、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、A Z D 5 3 6 3、カルメット - ゲラン桿菌ワクチン (b c g) 、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カンプトテシン (c a m p o t h e c i n) 、カペシタビン、カルボプラチニン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、クロラムブシリ、クロロキン、シスプラチニン、クラドリビン、クロドロネート、コビメチニブ、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、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、レナリドミド、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、メトレキセート、ミルテホシン、マイトイシン、ミトタン、ミトキサントロン、M K - 2 2 0 6 、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オラパリブ、オキサリプラチニン、パクリタキセル、パミドロネート、パゾパニブ、ペントスタチン、ペリホシン、プリカマイシン、ポマリドミド、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ルカバリブ、セルメチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タラゾパリブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、二塩化チタノセン、トポテカン、トラメチニブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ベリバリブ、ビンブラスチニン、ビンクリスチニン、ビンデシン、およびビノレルビンが挙げられる。

【 0 1 0 2 】

多くの併用療法が、がんの処置のために開発してきた。特定の実施形態では、本発明の化合物は、併用療法と共に投与することができる。本発明の化合物と共に投与することができる併用療法の例が、表1に挙げられている。

【 0 1 0 3 】

【表1 - 1】

表1:がんを処置するための例示的併用療法。

名称	治療剤
ABV	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンプラスチン
ABVD	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンプラスチン、ダカルバジン
AC(乳房)	ドキソルビシン、シクロホスファミド
AC(肉腫)	ドキソルビシン、シスプラチン
AC(ニューロblastoma)	シクロホスファミド、ドキソルビシン
ACE	シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド
ACe	シクロホスファミド、ドキソルビシン
AD	ドキソルビシン、ダカルバジン
AP	ドキソルビシン、シスプラチン
ARAC-DNR	シタラビン、ダウノルビシン
B-CAVe	ブレオマイシン、ロムスチン、ドキソルビシン、ビンプラスチン
BCVPP	カルムスチン、シクロホスファミド、ビンプラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
BEACOPP	ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン、フィルグラストム
BEP	ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン
BIP	ブレオマイシン、シスプラチン、イホスファミド、メスナ
BOMP	ブレオマイシン、ビンクリスチン、シスプラチン、マイトマイシン
CA	シタラビン、アスピラギナーゼ
CABO	シスプラチン、メトトレキセート、ブレオマイシン、ビンクリスチン
CAF	シクロホスファミド、ドキソルビシン、フルオロウラシル
CAL-G	シクロホスファミド、ダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、アスピラギナーゼ
CAMP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、メトトレキセート、プロカルバジン
CAP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、シスプラチン
CaT	カルボプラチン、パクリタキセル
CAV	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン
CAVEADD	CAVおよびエトポシド
CA-VP16	シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド
CC	シクロホスファミド、カルボプラチン
CDDP/VP-16	シスプラチン、エトポシド
CEF	シクロホスファミド、エピルビシン、フルオロウラシル
CEPP(B)	ブレオマイシンと共にか、またはブレオマイシンなしで、シクロホスファミド、エトポシド、プレドニゾン
CEV	シクロホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン
CF	シスプラチン、フルオロウラシル、またはカルボプラチソルオロウラシル
CHAP	シクロホスファミド、またはシクロホスファミド、アルトレタミン、ドキソルビシン、シスプラチン
ChIVPP	クロラムブシル、ビンプラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
CHOP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン
CHOP-BLEO	ブレオマイシンをCHOPに加える。
CISCA	シクロホスファミド、ドキソルビシン、シスプラチン
CLD-BOMP	ブレオマイシン、シスプラチン、ビンクリスチン、マイトマイシン
CMF	メトトレキセート、フルオロウラシル、シクロホスファミド
CMFP	シクロホスファミド、メトトレキセート、フルオロウラシル、プレドニゾン

10

20

30

40

【表 1 - 2】

CMFVP	シクロホスファミド、メトレキセート、フルオロウラシル、ビンクリスチン、プレドニゾン	
CMV	シスプラチン、メトレキセート、ビンプラスチン	
CNF	シクロホスファミド、ミトキサントロン、フルオロウラシル	
CNOP	シクロホスファミド、ミトキサントロン、ビンクリスチン、プレドニゾン	
COB	シスプラチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン	
CODE	シスプラチン、ビンクリスチン、ドキソルビシン、エトポシド	
COMLA	シクロホスファミド、ビンクリスチン、メトレキセート、ロイコボリン、シタラビン	10
COMP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、メトレキセート、プレドニゾン	
クーパーレジメン (Cooper Regimen)	シクロホスファミド、メトレキセート、フルオロウラシル、ビンクリスチン、プレドニゾン	
COP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン	
COPE	シクロホスファミド、ビンクリスチン、シスプラチン、エトポシド	
COPP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン	
CP(慢性リンパ球性白血病)	クロラムブシル、プレドニゾン	
CP(卵巣がん)	シクロホスファミド、シスプラチン	
CT	シスプラチン、パクリタキセル	
CVD	シスプラチン、ビンプラスチン、ダカルバジン	
CVI	カルボプラチン、エトポシド、イホスファミド、メスナ	20
CVP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、 プレドニゾン(Prednisome)	
CVPP	ロムスチン、プロカルバジン、プレドニゾン	
CYVADIC	シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、ダカルバジン	
DA	ダウノルビシン、シタラビン	
DAT	ダウノルビシン、シタラビン、チオグアニン	
DAV	ダウノルビシン、シタラビン、エトポシド	
DCT	ダウノルビシン、シタラビン、チオグアニン	
DHAP	シスプラチン、シタラビン、デキサメタゾン	
DI	ドキソルビシン、イホスファミド	
DTIC/タモキシフェン	ダカルバジン、タモキシフェン	30
DVP	ダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン	
EAP	エトポシド、ドキソルビシン、シスプラチン	
EC	エトポシド、カルボプラチン	
EFP	エトポシド(Etoposide)、フルオロウラシル、シスプラチン	
ELF	エトポシド、ロイコボリン、フルオロウラシル	
EMA86	ミトキサントロン、エトポシド、シタラビン	
EP	エトポシド、シスプラチン	
EVA	エトポシド、ビンプラスチン	
FAC	フルオロウラシル、ドキソルビシン、シクロホスファミド	
FAM	フルオロウラシル、ドキソルビシン、マイトマイシン	
FAMTX	メトレキセート、ロイコボリン、ドキソルビシン	40
FAP	フルオロウラシル、ドキソルビシン、シスプラチン	
F-CL	フルオロウラシル、ロイコボリン	
FEC	フルオロウラシル、シクロホスファミド、エピルビシン	
FED	フルオロウラシル、エトポシド、シスプラチン	
FL	フルタミド、ロイプロリド	
FZ	フルタミド、酢酸ゴセレリンインプラント	

【表 1 - 3】

HDMTX	メトレキセート、ロイコボリン	
Hexa-CAF	アルトレタミン、シクロホスファミド、メトレキセート、フルオロウラシル	
ICE-T	イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド、パクリタキセル、メスナ	
IDMTX/6-MP	メトレキセート、メルカブトプリン、ロイコボリン	
IE	イホスファミド、エトポシド(Etoposie)、メスナ	
IfoVP	イホスファミド、エトポシド、メスナ	
IPA	イホスファミド、シスプラチニン、ドキソルビシン	
M-2	ビンクリスチニン、カルムスチニン、シクロホスファミド、プレドニゾン、メルファラン	10
MAC-III	メトレキセート、ロイコボリン、ダクチノマイシン、シクロホスファミド	
MACC	メトレキセート、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ロムスチニン	
MACOP-B	メトレキセート、ロイコボリン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチニン、ブレオマイシン、プレドニゾン	
MAID	メスナ、ドキソルビシン、イホスファミド、ダカルバジン	
m-BACOD	ブレオマイシン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチニン、デキサメタゾン、メトレキセート、ロイコボリン	
MBC	メトレキセート、ブレオマイシン、シスプラチニン	
MC	ミトキサントロン、シタラビン	
MF	メトレキセート、フルオロウラシル、ロイコボリン	
MICE	イホスファミド、カルボプラチニン、エトポシド、メスナ	
MINE	メスナ、イホスファミド、ミトキサントロン、エトポシド	
mini-BEAM	カルムスチニン、エトポシド、シタラビン、メルファラン	
MOBP	ブレオマイシン、ビンクリスチニン、シスプラチニン、マイトマイシン	
MOP	メクロレタミン、ビンクリスチニン、プロカルバジン	
MOPP	メクロレタミン、ビンクリスチニン、プロカルバジン、プレドニゾン	
MOPP/ABV	メクロレタミン、ビンクリスチニン、プロカルバジン、プレドニゾン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンプラスチニン	
MP(多発性骨髓腫)	メルファラン、プレドニゾン	
MP(前立腺がん)	ミトキサントロン、プレドニゾン	
MTX/6-MO	メトレキセート、メルカブトプリン	
MTX/6-MP/VP	メトレキセート、メルカブトプリン、ビンクリスチニン、プレドニゾン	30
MTX-CDDPAdr	メトレキセート、ロイコボリン、シスプラチニン、ドキソルビシン	
MV(乳がん)	マイトマイシン、ビンプラスチニン	
MV(急性骨髓性白血病)	ミトキサントロン、エトポシド	
M-VACメトレキセート	ビンプラスチニン、ドキソルビシン、シスプラチニン	
MVPマイトマイシン	ビンプラスチニン、シスプラチニン	
MVPP	メクロレタミン、ビンプラスチニン、プロカルバジン、プレドニゾン	
NFL	ミトキサントロン、フルオロウラシル、ロイコボリン	
NOVP	ミトキサントロン、ビンプラスチニン、ビンクリスチニン	
OPA	ビンクリスチニン、プレドニゾン、ドキソルビシン	
OPPA	プロカルバジンをOPAに加える。	
PAC	シスプラチニン、ドキソルビシン	40
PAC-I	シスプラチニン、ドキソルビシン、シクロホスファミド	
PA-CI	シスプラチニン、ドキソルビシン	
PC	パクリタキセル、カルボプラチニン、またはパクリタキセル、シスプラチニン	
PCV	ロムスチニン、プロカルバジン、ビンクリスチニン	
PE	パクリタキセル、エストラムスチニン	

【表 1 - 4】

PFL	シスプラチン、フルオロウラシル、ロイコボリン	
POC	プレドニゾン、ビンクリスチン、ロムスチン	
ProMACE	プレドニゾン、メトレキセート、ロイコボリン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド	
ProMACE/cytarBOM	プレドニゾン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド、シタラビン、ブレオマイシン、ビンクリスチン、メトレキセート、ロイコボリン、コトリモキサゾール	10
PRoMACE/MOPP	プレドニゾン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド、メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、メトレキセート、ロイコボリン	
Pt/VM	シスプラチン、テニポシド	
PVA	プレドニゾン、ビンクリスチン、アスピラギナーゼ	
PVB	シスプラチン、ビンプラスチン、ブレオマイシン	
PVDA	プレドニゾン、ビンクリスチン、ダウノルビシン、アスピラギナーゼ	
SMF	ストレプトゾシン、マイトマイシン、フルオロウラシル	
TAD	メクロレタミン、ドキソルビシン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン、エトポシド、プレドニゾン	
TCF	パクリタキセル、シスプラチン、フルオロウラシル	
TIP	パクリタキセル、イホスファミド、メスナ、シスプラチン	
TTT	メトレキセート、シタラビン、ヒドロコルチゾン	
Topo/CTX	シクロホスファミド、トポテカン、メスナ	20
VAB-6	シクロホスファミド、ダクチノマイシン、ビンプラスチン、シスプラチン、ブレオマイシン	
VAC	ビンクリスチン、ダクチノマイシン、シクロホスファミド	
VACAdr	ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ダクチノマイシン、ビンクリスチン	
VAD	ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン	
VATH	ビンプラスチン、ドキソルビシン、チオテパ、フルオキシメステロン(Flouxymesterone)	
VBAP	ビンクリスチン、カルムスチン、ドキソルビシン、プレドニゾン	
VBCMP	ビンクリスチン、カルムスチン、メルファラン、シクロホスファミド、ブレドニゾン	30
VC	ビノレルビン、シスプラチン	
VCAP	ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾン	
VD	ビノレルビン、ドキソルビシン	
VelP	ビンプラスチン、シスプラチン、イホスファミド、メスナ	
VIP	エトポシド、シスプラチン、イホスファミド、メスナ	
VM	マイトマイシン、ビンプラスチン	
VMCP	ビンクリスチン、メルファラン、シクロホスファミド、ブレドニゾン	
VP	エトポシド、シスプラチン	
V-TAD	エトポシド、チオグアニン、ダウノルビシン、シタラビン	
5 + 2	シタラビン、ダウノルビシン、ミトキサントロン	
7 + 3	シタラビンと、ダウノルビシンまたはイダルビシンまたはミトキサントロン	40
“エイトインワン” ("8 in 1")	メチルプレドニゾロン、ビンクリスチン、ロムスチン、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、シスプラチン、シタラビン、ダカルバジン	

【0104】

本明細書中に記載されている本発明の方法の特定の実施形態では、1種または複数種の追加の治療剤は、アルギナーゼ阻害剤、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、PARP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。

【0105】

細胞経路は、超高速道路というよりもウェブのように作動する。複数の重複、または代替経路が存在し、これらは、経路の阻害に応答して活性化され得る。この重複は、標的となる剤の選択圧下で耐性細胞または耐性生物の発生を促進させ、薬物耐性および臨床的再発をもたらす。

【0106】

ある場合には、別の治療剤の添加により耐性を克服することができる。この理由により、併用療法は、多くの腫瘍および免疫疾患を有効に処置するためにしばしば必要とされる。

【0107】

本発明の特定の実施形態では、イムノオンコロジー薬剤は、グルタミナーゼ阻害剤と一緒に投与される。特定の実施形態では、イムノオンコロジー薬剤は、グルタミナーゼ阻害剤の投与前または投与後の約5分以内～約168時間以内に投与される。特定の実施形態では、イムノオンコロジー薬剤は、グルタミナーゼ阻害剤の投与前または投与後の約5分以内～約48時間以内に投与される。特定の実施形態では、イムノオンコロジー薬剤は、グルタミナーゼ阻害剤の投与前または投与後の約5分以内～約24時間以内に投与される。

【0108】

特定の実施形態では、本発明は、a)イムノオンコロジー薬剤と、b)グルタミナーゼ阻害剤と、c)化合物の投与に対する指示とを含むキットを提供する。

【0109】

定義

「アシル」という用語は、当技術分野において承認されており、一般式ヒドロカルビルC(O)-で表される基、好ましくはアルキルC(O)-を指す。

【0110】

「アシルアミノ」という用語は、当技術分野において承認されており、アシル基で置換されているアミノ基を指し、例えば、式ヒドロカルビルC(O)NH-で表すことができる。

【0111】

「アシルオキシ」という用語は、当技術分野において承認されており、一般式ヒドロカルビルC(O)O-で表される基、好ましくはアルキルC(O)O-を指す。

【0112】

「アルコキシ」という用語は、1個の酸素が結合しているアルキル基、好ましくは、低級アルキル基を指す。代表的なアルコキシ基として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびtert-ブトキシなどが挙げられる。

【0113】

「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されているアルキル基を指し、一般式アルキル-O-アルキルで表すことができる。

【0114】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用する場合、少なくとも1つの二重結合を含有する脂肪族基を指し、「非置換アルケニル」と「置換アルケニル」の両方を含むことを意図しており、このうち後者は、置換基が、アルケニル基の1個または複数の炭素上で水素と置き換わっているアルケニル部分を指す。このような置換基は、1つまたは複数の二重結合に含まれているかまたは含まれていない1個または複数の炭素上に生じ得る。さらに、このような置換基は、安定性により禁じられる場合を除いて、下で論じているように、アルキル基に対して想定されるものすべてを含む。例えば、1つまたは複数のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基によるアルケニル基の置換が想定される。

【0115】

「アルキル」基または「アルカン」は、完全に飽和している、直鎖または分枝鎖の非芳

10

20

30

40

50

香族炭化水素である。典型的には、直鎖または分枝鎖のアルキル基は、他に定義されない限り、1～約20個の炭素原子、好ましくは1～約10個の炭素原子を有する。直鎖および分枝鎖のアルキル基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチルおよびオクチルが挙げられる。C₁～C₆直鎖または分枝鎖のアルキル基は、「低級アルキル」基とも呼ばれる。

【0116】

さらに、明細書、実施例、および特許請求の範囲全体にわたり使用されている「アルキル」(または「低級アルキル」)という用語は、「非置換アルキル」および「置換アルキル」の両方を含むことを意図しており、このうち後者は、置換基が、炭化水素骨格の1個または複数の炭素上で水素と置き換わっているアルキル部分を指す。このような置換基として、他に特定されていない限り、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル(例えば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど)、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を挙げることができる。炭化水素鎖上で置換されている部分は、適切な場合、それら自体が置換され得ることは、当業者であれば理解されよう。例えば、置換アルキルの置換基として、置換および非置換形態のアミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル(ホスホネートおよびホスフィネートを含む)、スルホニル(スルフェート、スルホンアミド、スルファモイルおよびスルホネートを含む)およびシリル基、ならびにエーテル、アルキルチオ、カルボニル(ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、およびエステルを含む)、-CF₃、および-CNなどを挙げることができる。例示的な置換アルキルが以下に記載されている。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、-CF₃、および-CNなどでさらに置換され得る。

【0117】

「C_x～_y」という用語は、化学部分、例えば、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどと併せて使用する場合、鎖内にx～y個の炭素を含有する基を含むことを意図する。例えば、「C_x～_yアルキル」という用語は、鎖内にx～y個の炭素を含有する直鎖アルキルおよび分枝鎖アルキル基を含めた、置換もしくは非置換の飽和炭化水素基を指し、これには、ハロアルキル基、例えば、トリフルオロメチルおよび2,2,2-トリフルオロエチル(t trifluoromethyl)などが含まれる。C₀アルキルは、基が末端位置にある場合には水素を、内部にある場合には結合を示す。「C₂～_yアルケニル」および「C₂～_yアルキニル」という用語は、長さおよび可能な置換において、上に記載されているアルキルと類似しているが、それぞれ少なくとも1つの二重結合または三重結合を含有する、置換もしくは非置換の不飽和の脂肪族基を指す。

【0118】

「アルキルアミノ」という用語は、本明細書で使用する場合、少なくとも1つのアルキル基で置換されているアミノ基を指す。

【0119】

「アルキルチオ」という用語は、本明細書で使用する場合、アルキル基で置換されているチオール基を指し、一般式アルキルS-で表すことができる。

【0120】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用する場合、少なくとも1つの三重結合を含有する脂肪族基を指し、「非置換アルキニル」と「置換アルキニル」の両方を含むことを意図しており、このうち後者は、置換基が、アルキニル基の1個または複数の炭素上の水素と置き換わっているアルキニル部分を指す。このような置換基は、1個または複数の

10

20

30

40

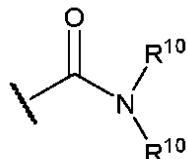
50

三重結合に含まれているかまたは含まれていない 1 個または複数の炭素上に生じ得る。さらに、このような置換基は、安定性により禁じられる場合を除いて、上で論じているように、アルキル基に対して想定されるものすべてを含む。例えば、1 つまたは複数のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基によるアルキニル基の置換が想定される。

【0121】

「アミド」という用語は、本明細書で使用する場合、基

【化 8】



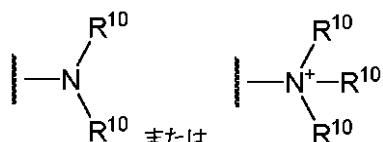
10

(式中、各 R¹⁰ は、独立して、水素もしくはヒドロカルビル基を表すか、または 2 つの R¹⁰ が、これらが結合している N 原子と一緒にになって、環構造内に 4 ~ 8 個の原子を有するヘテロ環を完成する) を指す。

【0122】

「アミン」および「アミノ」という用語は、当技術分野において承認されており、非置換および置換の両アミンおよびその塩、例えば、

【化 9】



20

(式中、各 R¹⁰ は、独立して、水素またはヒドロカルビル基を表すか、または 2 つの R¹⁰ が、これらが結合している N 原子と一緒にになって、環構造内に 4 ~ 8 個の原子を有するヘテロ環を完成する) で表すことができる部分を指す。

【0123】

「アミノアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、アミノ基で置換されているアルキル基を指す。

30

【0124】

「アラルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、アリール基で置換されているアルキル基を指す。

【0125】

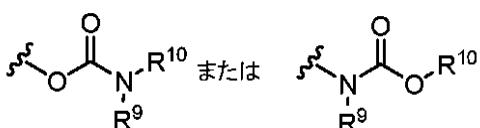
「アリール」という用語は、本明細書で使用する場合、環の各原子が炭素である、置換もしくは非置換の単一環芳香族基を含む。好ましくは、環は 5 ~ 7 員環、より好ましくは 6 員環である。「アリール」という用語はまた、2 個以上の炭素が 2 つの隣接する環に共通している、2 つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、この環のうち少なくとも 1 つは芳香族であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および / またはヘテロシクリルであってよい。アリール基として、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、およびアニリンなどが挙げられる。

40

【0126】

「カルバメート」という用語は、当技術分野において承認されており、基

【化 10】



50

(式中、 R^9 および R^{10} は、独立して、水素またはヒドロカルビル基、例えば、アルキル基などを表すか、または R^9 および R^{10} は、介在原子(单数または複数)と一緒にになって、環構造内に 4 ~ 8 個の原子を有するヘテロ環を完成する)を指す。

【0127】

「炭素環」、および「炭素環式」という用語は、本明細書で使用する場合、環の各原子が炭素である、飽和または不飽和の環を指す。炭素環という用語は、芳香族炭素環と非芳香族炭素環の両方を含む。非芳香族炭素環は、すべての炭素原子が飽和しているシクロアルカン環と、少なくとも 1 つの二重結合を含有するシクロアルケン環の両方を含む。「炭素環」は、5 ~ 7 員の单環式環および 8 ~ 12 員の二環式環を含む。二環式炭素環の各環は飽和環、不飽和環および芳香環から選択することができる。炭素環は、1、2、もしくは 3 個、または 3 個より多い原子が 2 つの環の間で共有されている二環式分子を含む。「縮合炭素環」という用語は、環のそれぞれが、もう一方の環と 2 個の隣接する原子を共有している二環式炭素環を指す。縮合炭素環の各環は、飽和環、不飽和環および芳香環から選択することができる。例示的実施形態では、芳香環、例えば、フェニルは、飽和環または不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロヘキサン、またはシクロヘキセンと縮合することができる。飽和、不飽和および芳香族の二環式環の任意の組合せは、原子価が許す場合、炭素環式の定義に含まれる。例示的「炭素環」として、シクロヘキサン、シクロヘキサン、ビシクロ [2.2.1] ヘプタン、1,5-シクロオクタジエン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビシクロ [4.2.0] オクタ-3-エン、ナフタレンおよびアダマンタンが挙げられる。例示的な縮合炭素環として、デカリン、ナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビシクロ [4.2.0] オクタン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデンおよびビシクロ [4.1.0] ヘプタ-3-エンが挙げられる。「炭素環」は、水素原子を保有することが可能な任意の 1 つまたは複数の位置で置換されていてもよい。

【0128】

「シクロアルキル」基は、完全に飽和している環式炭化水素である。「シクロアルキル」は单環式環および二環式環を含む。典型的には、单環式シクロアルキル基は、他に定義されない限り、3 ~ 約 10 個の炭素原子、より典型的には 3 ~ 8 個の炭素原子を有する。二環式シクロアルキルの第 2 の環は、飽和環、不飽和環および芳香環から選択することができる。シクロアルキルは、1、2、もしくは 3 個、または 3 個より多い原子が 2 つの環の間で共有されている二環式分子を含む。「縮合シクロアルキル」という用語は、環のそれぞれが、もう一方の環と 2 個の隣接する原子を共有している二環式シクロアルキルを指す。縮合二環式シクロアルキルの第 2 の環は、飽和環、不飽和環および芳香環から選択することができる。「シクロアルケニル」基は、1 つまたは複数の二重結合を含有する環式の炭化水素である。

【0129】

「カルボシクリルアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、炭素環基で置換されているアルキル基を指す。

【0130】

「カーボネート」という用語は、当技術分野において承認されており、基 - $O-CO_2-$ R^{10} (式中、 R^{10} はヒドロカルビル基を表す)を指す。

【0131】

「カルボキシ」という用語は、本明細書で使用する場合、式 - CO_2H で表される基を指す。

【0132】

「エステル」という用語は、本明細書で使用する場合、基 - $C(O)OR^{10}$ (式中、 R^{10} はヒドロカルビル基を表す)を指す。

【0133】

「エーテル」という用語は、本明細書で使用する場合、酸素を介して別のヒドロカルビル基に連結されているヒドロカルビル基を指す。したがって、ヒドロカルビル基のエーテ

10

20

30

40

50

ル置換基はヒドロカルビル - O - であってよい。エーテルは、対称または非対称のいずれかであってよい。エーテルの例として、これらに限定されないが、ヘテロ環 - O - ヘテロ環およびアリール - O - ヘテロ環が挙げられる。エーテルは、「アルコキシアルキル」基を含み、これは、一般式アルキル - O - アルキルで表すことができる。

【0134】

「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用する場合、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、ブロモ、およびヨードを含む。

【0135】

「ヘタラルキル (het a r a l k y l)」および「ヘテロアラルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、ヘタリール (het a r y l) 基で置換されているアルキル基を指す。10

【0136】

「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、炭素原子および少なくとも1個のヘテロ原子の飽和または不飽和の鎖（2個のヘテロ原子が隣接することはない）を指す。

【0137】

「ヘテロアリール」および「ヘタリール」という用語は、置換もしくは非置換の芳香族単環構造、好ましくは5～7員環、より好ましくは5～6員環を含み、これらの環構造は、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1または2個のヘテロ原子を含む。「ヘテロアリール」および「ヘタリール」という用語はまた、2個以上の炭素が2つの隣接する環に共通している、2つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、この環のうち少なくとも1つはヘテロ芳香族であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルであってよい。ヘテロアリール基として、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどが挙げられる。20

【0138】

「ヘテロ原子」という用語は、本明細書で使用する場合、炭素および水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は窒素、酸素、および硫黄である。

【0139】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環」、および「ヘテロ環式」という用語は、置換もしくは非置換の非芳香環構造、好ましくは3～10員環、より好ましくは3～7員環を指し、これらの環構造は、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1または2個のヘテロ原子を含む。「ヘテロシクリル」および「ヘテロ環式」という用語はまた、2個以上の炭素が2つの隣接する環に共通している、2つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、この環のうち少なくとも1つはヘテロ環式であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルであってよい。ヘテロシクリル基として、例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、およびラクタムなどが挙げられる。40

【0140】

「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、ヘテロ環基で置換されているアルキル基を指す。

【0141】

「ヒドロカルビル」という用語は、本明細書で使用する場合、=Oまたは=S置換基を有しない炭素原子を介して結合し、そして、典型的には、少なくとも1つの炭素-水素結合を有し、主に炭素骨格を有するが、必要に応じてヘテロ原子を含んでもよい基を指す。したがって、メチル、エトキシエチル、2-ピリジル、およびトリフルオロメチルなどの基は、本出願のためにヒドロカルビルとみなされるが、置換基、例えば、アセチル（連結する炭素上に=O置換基を有する）およびエトキシ（炭素ではなく、酸素を介して連結し50

ている)などは、ヒドロカルビルとみなされない。ヒドロカルビル基として、これらに限定されないが、アリール、ヘテロアリール、炭素環、ヘテロシクリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびその組合せが挙げられる。

【0142】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、ヒドロキシ基で置換されているアルキル基を指す。

【0143】

「低級」という用語は、化学部分、例えば、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどと併せて使用する場合、置換基内に10個以下、好ましくは6個以下の非水素原子が存在する基を含むことを意図する。「低級アルキル」は、例えば、10個以下、好ましくは6個以下の炭素原子を含有するアルキル基を指す。特定の実施形態では、本明細書中で定義されているアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシ置換基は、これらが、単独で現れるか他の置換基と組み合わせて現れるか(例えば、ヒドロキシアルキルおよびアラルキルという列挙の中などで(この場合、例えば、アルキル置換基中の炭素原子をカウントするときに、アリール基内の原子はカウントされない))にかかわらず、それぞれ低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルコキシである。

10

【0144】

「ポリシクリル」、「多環」、および「多環式」という用語は、2つ以上の環(例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリル)を指し、この場合、2個以上の原子が2つの隣接する環に共通している(例えば、この環は「縮合環」である)。多環の環のそれぞれは、置換されていても、非置換であってもよい。特定の実施形態では、多環の各環は、環内に3~10個、好ましくは5~7個の原子を含有する。

20

【0145】

「シリル」という用語は、3つのヒドロカルビル部分が結合しているケイ素部分を指す。

【0146】

「置換されている」という用語は、置換基が、骨格の1個または複数の炭素上の水素と置き換わっている部分を指す。「置換」または「で置換されている」は、そのような置換は、置換された原子および置換基の許された原子価に従うものであり、置換により安定した化合物、例えば、転位、環化、脱離などにより自然に転換が起こらない安定した化合物が結果として生じるという暗黙の条件を含むことは理解されよう。本明細書で使用する場合、「置換されている」という用語は、有機化合物のすべての許容できる置換基を含むことを想定する。広範な態様では、許容できる置換基は、有機化合物の、非環式および環式の、分枝鎖および非分枝鎖の、炭素環式およびヘテロ環式の、芳香族および非芳香族の置換基を含む。許容できる置換基は、適当な有機化合物に対して1つまたは複数であってよく、同じであっても異なっていてもよい。本発明のために、ヘテロ原子、例えば窒素などは、水素置換基、および/またはヘテロ原子の原子価を満足させる、本明細書中に記載されている有機化合物の任意の許容できる置換基を有することができる。置換基として、本明細書中に記載されている任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル(例えば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど)、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を挙げることができる。置換基は、適切な場合、それら自体が置換され得ることは、当業者であれば理解されよう。「非置換」であると具体的に述べられていない限り、本明細書中の化学部分についての言及は

30

40

50

、置換されている改変体を含むと理解される。例えば、「アリール」基または部分についての言及は、置換と非置換の改変体の両方を暗に含む。

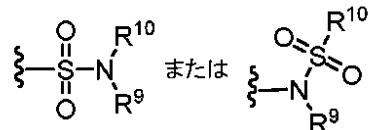
【0147】

「スルフェート」という用語は、当技術分野において承認されており、基-O SO₃H、または薬学的に許容されるその塩を指す。

【0148】

「スルホンアミド」という用語は、当技術分野において承認されており、一般式

【化11】



10

(式中、R⁹およびR¹⁰は、独立して、水素またはヒドロカルビル、例えば、アルキルなどを表すか、またはR⁹およびR¹⁰は、介在原子(単数または複数)と一緒にになって、環構造内に4~8個の原子を有するヘテロ環を完成する)で表される基を指す。

【0149】

「スルホキシド」という用語は、当技術分野において承認されており、基-S(O)-R¹⁰(式中、R¹⁰はヒドロカルビルを表す)を指す。

【0150】

20

「スルホネート」という用語は、当技術分野において承認されており、基SO₃H、または薬学的に許容されるその塩を指す。

【0151】

「スルホン」という用語は、当技術分野において承認されており、基-S(O)₂-R¹⁰(式中、R¹⁰はヒドロカルビルを表す)を指す。

【0152】

「チオアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、チオール基で置換されているアルキル基を指す。

【0153】

「チオエステル」という用語は、本明細書で使用する場合、基-C(O)SR¹⁰または-SC(O)R¹⁰(式中、R¹⁰はヒドロカルビルを表す)を指す。

30

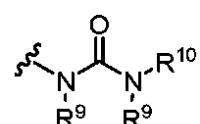
【0154】

「チオエーテル」という用語は、本明細書で使用する場合、酸素が硫黄で置き換えられている、エーテルと等しい。

【0155】

「ウレア」という用語は、当技術分野において承認されており、一般式

【化12】



40

(式中、R⁹およびR¹⁰は、独立して、水素またはヒドロカルビル、例えば、アルキルなどを表すか、または存在するR⁹のいずれかは、R¹⁰および介在原子(単数または複数)と一緒にになって、環構造内に4~8個の原子を有するヘテロ環を完成する)で表すことができる。

【0156】

「保護基」は、分子内の反応性官能基に結合した場合、官能基の反応性を遮蔽するか、減少させるか、または防止する原子群を指す。典型的には、保護基は、所望する場合、合成過程の最中に選択的に除去され得る。保護基の例は、GreeneおよびWuks、Protective Groups in Organic Chemistry、第3

50

版、1999年、John Wiley & Sons、NYおよびHarrisonsら、Compendium of Synthetic Organic Methods、1~8巻、1971~1996頁、John Wiley & Sons、NYに見出すことができる。代表的な窒素保護基として、これらに限定されないが、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル（「CBZ」）、tert-ブトキシカルボニル（「Boc」）、トリメチルシリル（「TMS」）、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル（「TES」）、トリチルおよび置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（「FMOC」）、およびニトロ-ペラトリルオキシカルボニル（「NVOc」）などが挙げられる。代表的なヒドロキシル保護基として、これらに限定されないが、ヒドロキシル基が、アシル化（エステル化）またはアルキル化されるもの、例えば、ベンジルおよびトリチルエーテルなど、ならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル（例えば、TMSまたはTIPS基）、グリコールエーテル、例えば、エチレングリコールおよびプロピレングリコール誘導体など、およびアリルエーテルが挙げられる。

【0157】

本明細書で使用する場合、障害または状態を「予防する」治療剤は、統計サンプルにおいて、未処置の対照試料と比べて、処置した試料の障害もしくは状態の出現を減少させるか、または未処置の対照試料と比べて、障害もしくは状態の1つもしくは複数の症状の発症を遅らせるか、もしくは重症度を減少させる化合物を指す。

【0158】

「処置する」という用語は、予防的および/または治療的処置を含む。「予防的または治療的」処置という用語は、当技術分野において承認されており、1種または複数種の対象組成物の宿主への投与を含む。望ましくない状態（例えば、宿主動物の疾患または他の望ましくない状態）の臨床所見以前に投与される場合、処置は予防的（すなわち、望ましくない状態の発症から宿主を保護する）であるのに対して、望ましくない状態の所見後に投与される場合、処置は治療的（すなわち、現存する望ましくない状態またはその副作用を減退、回復、または安定化させることを意図する）である。

【0159】

「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下で、本発明の治療活性剤（例えば、式Iの化合物）へと変換される化合物を包含することを意図する。プロドラッグを作製するための一般的な方法は、生理学的条件下で加水分解されることで所望の分子を曝露する、1つまたは複数の選択された部分を含める方法である。他の実施形態では、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性により変換される。例えば、エステルまたはカーボネート（例えば、アルコールまたはカルボン酸のエステルまたはカーボネート）は本発明の好ましいプロドラッグである。特定の実施形態では、上に表された製剤中の一部またはすべての式Iの化合物は、例えば、親化合物中のヒドロキシルがエステルまたはカーボネートとして与えられるか、または親化合物中に存在するカルボン酸がエステルとして与えられる、対応する適切なプロドラッグで置き換えることができる。

【0160】

薬学的組成物

本発明の組成物および方法は、それを必要とする個体を処置するために利用することができる。特定の実施形態では、個体は、哺乳動物、例えばヒトなど、または非ヒト哺乳動物である。動物、例えばヒトなどに投与された場合、組成物または化合物は、好ましくは、例えば、本発明の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物として投与される。薬学的に許容される担体は、当技術分野で周知であり、例えば、水溶液、例えば、水もしくは緩衝生理食塩水など、または他の溶媒もしくはビヒクル、例えば、グリコール、グリセロール、油、例えば、オリーブ油など、または注射用の有機エステルが挙げられる。好ましい実施形態では、このような薬学的組成物がヒトへの投与、特に侵襲経路の投与のためである場合（すなわち、例えば、上皮バリアを介した輸送または拡散を回避する注射またはインプランテーションなどの経路）、水溶液はパイロジエンを含まない、ま

10

20

30

40

50

たはパイロジエンを実質的に含まない。賦形剤は、例えば、剤の遅延放出を実行するよう に、または1つもしくは複数の細胞、組織または器官を選択的にターゲットとするよう選択することができる。薬学的組成物は、単位剤形、例えば、錠剤、カプセル剤（スプリン クルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、顆粒剤、再構成用に凍結乾燥された もの、散剤、液剤、シロップ剤、坐剤、または注射などであり得る。組成物はまた、経皮 的送達システム、例えば、皮膚パッチ中に存在することもできる。組成物はまた、局所的 投与に対して適切な液剤、例えば点眼剤などの中に存在することもできる。

【0161】

薬学的に許容される担体は、化合物、例えば、本発明の化合物などを、例えば、安定化 10 させるか、溶解度を増加させるか、または吸収を増加させるように作用する、生理学的に 許容される剤を含有することができる。このような生理学的に許容される剤として、例え ば、炭水化物、例えば、グルコース、スクロースまたはデキストランなど、抗酸化剤、例 えば、アスコルビン酸またはグルタチオンなど、キレート剤、低分子量タンパク質または 他の安定剤もしくは賦形剤などが挙げられる。生理学的に許容される剤を含めた、薬学的 に許容される担体の選択は、例えば、組成物の投与経路に依存する。調製物または薬学的 組成物は、自己乳化型薬物送達システムまたは自己マイクロ乳化型薬物送達システムであ ってよい。薬学的組成物（調製物）はまた、リポソームであっても他のポリマーマトリクス 20 であってよく、これらの中に、例えば、本発明の化合物を組み込むことができる。リポソーム、例え ば、リン脂質または他の脂質を含むリポソームなどは、作製および投与が比較的簡単な、非毒性の、生理学的に許容される、代謝可能な担体である。

【0162】

「薬学的に許容される」という句は、本明細書内で採用されることによって、健全な医 学的判断の範囲内で、過剰な毒性も、刺激も、アレルギー応答も、他の問題も、合併症も なしに、妥当な損益比に見合って、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適切 である化合物、材料、組成物、および/または剤形を指す。

【0163】

「薬学的に許容される担体」という句は、本明細書で使用する場合、薬学的に許容され る材料、組成物またはビヒクル、例えば、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶 媒またはカプセル化材料などを意味する。各担体は、製剤の他の成分と相容性であり、患者 30 に対し有害ではないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容される 担体として機能することができる材料の一部の例として、以下が挙げられる：（1）糖、例え ば、ラクトース、グルコースおよびスクロースなど；（2）デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなど；（3）セルロース、およびその誘導 体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セル ロースなど；（4）粉末状トラガカント；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）賦形剤、例え ば、ココアバターおよび坐剤ワックスなど；（9）油、例え ば、ピーナツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油およびダイズ油など；（10）グリコール、例え ば、プロピレングリコールなど；（11）ポリオール、例え ば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなど；（12）エステル、例え ば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなど；（13）寒天；（14）緩衝剤、例え ば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなど；（15）アル 40 ギン酸；（16）パイロジエンを含まない水；（17）等張生理食塩水；（18）リンゲル液；（19）エチルアルコール；（20）リン酸緩衝液；ならびに（21）薬学的製剤 に採用される他の無毒性の相容性物質。

【0164】

薬学的組成物（調製物）は、例え ば、経口的に（例え ば、水性または非水性の液剤または懸濁剤などの中の飲薬、錠剤、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、ボーラス、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト剤）；口腔粘膜を通しての吸収（例え ば、舌下）；肛門で、直腸でまたは経膣的に（例え ば、ペッサリー、クリーム剤または発泡体などとして）；非経口的に（筋肉内、静脈内、皮下または髄 50

腔内を含む、例えば、滅菌の液剤または懸濁剤として) ; 経鼻 ; 腹腔内 ; 皮下 ; 経皮的に(例えば、皮膚に適用されるパッチとして) ; および局所的に(例えば、皮膚に適用されるクリーム剤、軟膏剤もしくはスプレー剤、または点眼剤として)などを含めた、いくつかの投与経路のうちのいずれかにより被験体に投与することができる。化合物はまた、吸入用に製剤化され得る。特定の実施形態では、化合物は単に滅菌水中に溶解または懸濁させるだけでよい。適切な投与経路およびそれに適する組成物の詳細は、例えば、米国特許第6,110,973号、同第5,763,493号、同第5,731,000号、同第5,541,231号、同第5,427,798号、同第5,358,970号および同第4,172,896号、ならびにこれらの中に引用された特許の中に見出すことができる。

10

【0165】

製剤は、便利よく、単位剤形で与えられてよく、薬学の技術分野で周知の任意の方法により調製されてよい。担体物質と組み合わせて単一剤形を生成することができる活性成分の量は、処置を受けている宿主、特定の投与モードに応じて異なる。担体物質と組み合わせて単一剤形を生成することができる活性成分の量は、一般的に治療効果を生じる化合物の量である。一般的に、この量は、100パーセントのうち、約1パーセント～約99パーセントの活性成分、好ましくは約5パーセント～約70パーセントの活性成分、最も好ましくは約10パーセント～約30パーセントの活性成分の範囲におよぶ。

【0166】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、活性化合物、例えば、本発明の化合物などを、担体および、必要に応じて、1つまたは複数の副成分と会合させるステップを含む。一般的に、製剤は、本発明の化合物を、液体担体もしくは微細に分割された固体担体、またはこれらの両方と均一かつ密に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を成形することにより調製される。

20

【0167】

経口投与に対して適切な本発明の製剤は、カプセル剤(スプリンクラークルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む)、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤(香味づけたベース、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカントを使用)、凍結乾燥されたもの、散剤、顆粒剤、または水性もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤として、または水中油型もしくは油中水型の液体乳剤として、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、またはパステル剤として(不活性ベース、例えば、ゼラチンおよびグリセリンなど、またはスクロースおよびアカシアを使用)および/または洗口剤としての形態などであってよく、これらのそれぞれが活性成分として本発明の化合物の既定量を含有する。組成物または化合物はまた、ボーラス、舐剤またはペースト剤として投与されてもよい。

30

【0168】

経口投与のための固体剤形(カプセル剤(スプリンクラークルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む)、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、および顆粒剤など)を調製するために、活性成分は、1種もしくは複数の薬学的に許容される担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくは第二リン酸カルシウム、および/または以下のうちのいずれかと混合する：(1)充填剤または增量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および/またはケイ酸など；(2)結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシアなど；(3)保湿剤、例えば、グリセロールなど；(4)崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウムなど；(5)溶解遅延剤、例えば、パラフィンなど；(6)吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物など；(7)湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど；(8)吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土など；(9)滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物など；(10)錯化剤、例えば、修飾および未修飾のシクロデキストリ

40

50

ンなど；ならびに（11）着色剤。カプセル剤（スプリンクラークルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、錠剤および丸剤の場合、薬学的組成物はまた緩衝剤を含んでもよい。同様のタイプの固体組成物もまた、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として採用することができる。

【0169】

錠剤は、必要に応じて1つまたは複数の副成分と一緒に、圧縮または成型により作製することができる。圧縮錠は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンブングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤を使用して調製することができる。成型錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を適切な機器の中で成型することによって作製することができる。

10

【0170】

薬学的組成物の錠剤および他の固体剤形、例えば、糖衣錠、カプセル剤（スプリンクラークルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、丸剤および顆粒剤などは、必要に応じて刻みを入れるか、またはコーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティングおよび医薬品製剤化技術において周知の他のコーティングなどを用いて調製してもよい。これらはまた、例えば、所望の放出プロファイルを提供するために異なる割合でヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマー、マトリクス、リポソームおよび/またはミクロスフェアを使用して、その中の活性成分の持続性放出または制御性放出を提供するために製剤化されていてもよい。これらは、例えば、細菌保留フィルターを通す濾過により、または使用直前に滅菌水、もしくはある他の滅菌注射用媒体に溶解させることができる滅菌された固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌されていてもよい。これらの組成物はまた、乳化剤を必要に応じて含有してもよく、活性成分（単数または複数）を、消化管の特定の部分のみにおいて、またはこの部分において優先的に、必要に応じて、遅延型方式で放出する組成物であってよい。使用することができる包埋組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性成分はまた、適切な場合、上に記載された賦形剤の1種または複数種を用いて、マイクロカプセル化した形態にすることができる。

20

【0171】

経口投与に対して有用な液体剤形として、薬学的に許容される乳剤、再構成用に凍結乾燥されたもの、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、シクロデキストリンおよびその誘導体、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなど、ならびにこれらの混合物などを含有してもよい。

30

【0172】

不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着色剤、香料ならびに保存剤などを含むことができる。

40

【0173】

懸濁剤は、活性化合物に加えて、懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにこれらの混合物などを含有してもよい。

【0174】

直腸、膣、または尿道への投与のための薬学的組成物の製剤は坐剤として与えられてもよく、この坐剤は、1種または複数種の活性化合物を、例えば、ココアバター、ポリエチ

50

レングリコール、坐剤ワックスまたはサリチレートなどを含む、1種または複数種の適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製することができ、これは、室温では固体であるが、体温では液体であり、したがって、直腸または膣腔において融解して、活性化合物を放出する。

【0175】

口への投与のための薬学的組成物の製剤は、洗口剤、または経口スプレー剤、または経口軟膏剤として与えられてもよい。

【0176】

代わりにまたは追加的に、組成物は、カテーテル、ステント、ワイヤ、または他の腔内デバイスを介した送達用に製剤化することができる。このようなデバイスを介した送達は、特に膀胱、尿道、尿管、直腸、または腸への送達に対して有用であり得る。10

【0177】

経膣投与に対して適切な製剤はまた、当技術分野で適当であることが公知であるような担体を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、発泡体またはスプレー製剤を含む。

【0178】

局所的または経皮的投与のための剤形は、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチおよび吸入剤を含む。活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、および必要であり得る任意の保存剤、緩衝剤、または噴霧剤と混合することができる。20

【0179】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、活性化合物に加えて、賦形剤、例えば、動物性および植物性の油脂、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレンリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはこれらの混合物などを含有してもよい。

【0180】

散剤およびスプレー剤は、活性化合物に加えて、賦形剤、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などを含有することができる。スプレー剤は、慣習的噴霧剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素などおよび揮発性の非置換炭化水素、例えば、ブタンおよびプロパンなどをさらに含有することができる。30

【0181】

経皮的パッチにより、本発明の化合物の制御送達を身体に提供するという利点が加わった。このような剤形は、活性化合物を適正な媒体中に溶解または分散させることによって作製することができる。吸収増強剤を使用することによって、皮膚を横断する化合物のフラックスを増加させることもできる。このようなフラックスの速度は、速度制御膜を提供すること、または化合物をポリマーマトリクスまたはゲル内で分散させることのいずれかによって制御することができる。

【0182】

眼用製剤、眼軟膏剤、散剤、および液剤などもまた本発明の範囲内にあると想定されている。例示的眼用製剤は、米国特許公開第2005/0080056号、同第2005/0059744号、同第2005/0031697号および同第2005/004074号ならびに米国特許第6,583,124号（これらの内容は、本明細書に参考として援用される）に記載されている。所望する場合、液体眼用製剤は、涙液、房水または硝子体液と同様の特性を有するか、またはこのような流体と相容性である。好ましい投与経路は、局部への投与（例えば、局所的投与、例えば点眼剤など、またはインプラントを介した投与）である。40

【0183】

「非経口投与」および「非経口的に投与された」という句は、本明細書で使用する場合、経腸および局所的投与以外の投与モード、通常は注射によるものを意味し、制限なしで50

、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、囊内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内および胸骨内注射および注入が挙げられる。

非経口投与に対して適切な薬学的組成物は、1種または複数種の活性化合物を、1種または複数種の薬学的に許容される滅菌の、等張の、水性もしくは非水性の液剤、分散液、懸濁剤もしくは乳剤、または使用直前に滅菌注射液剤もしくは分散液に再構成することができる滅菌散剤と組み合わせて含み、それらは、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、対象とするレシピエントの血液と製剤とを等張性にする溶質、または懸濁化剤もしくは粘稠化剤を含有することができる。

【0184】

10

本発明の薬学的組成物に採用され得る適切な水性および非水性の担体の例として、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコールなど）、および適切なこれらの混合物、植物油、例えば、オリーブ油など、および注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルなどが挙げられる。適正な流動度は、例えば、コーティング材料、例えば、レシチンなどを使用することによって、分散液の場合、必要な粒径を維持することによって、および界面活性剤を使用することによって、維持することができる。

【0185】

これらの組成物はまた、アジュバント、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤なども含有することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、およびフェノールソルビン酸などの包含により確実にすることができる。等張剤、例えば、糖および塩化ナトリウムなどを組成物中に含めることもまた望ましい。加えて、注射用医薬品形態の長期吸収は、吸収を遅らせる剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの包含により引き起こすことができる。

20

【0186】

場合によっては、薬物の効果を長引かせるために、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性の乏しい、結晶質材料または非晶質材料の液体懸濁剤を使用することによって遂行されてもよい。よって、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、さらに速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。代わりに、非経口的に投与された薬物の形態の遅延型吸収は、油ビヒクル中に薬物を溶解または懸濁させることによって遂行される。

30

【0187】

注射用のデポー形態は、生分解性ポリマー（例えば、ポリラクチド-ポリグリコリドなど）中で対象化合物のマイクロカプセル化マトリクスを形成することによって作製される。薬物対ポリマーの比率、および採用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例として、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、体組織と相容性であるリポソームまたはマイクロエマルジョン内に薬物を封入することによって調製される。

【0188】

40

本発明の方法における使用に対して、活性化合物それ自体が与えられてもよく、または、例えば、0.1～99.5%（より好ましくは、0.5～90%）の活性成分を、薬学的に許容される担体と組み合わせて含有する薬学的組成物として与えられてもよい。

【0189】

導入の方法はまた、再充填可能なデバイスまたは生分解性のデバイスにより提供することができる。近年では、タンパク質性生物製剤を含めた薬物の制御送達のために、様々な持続放出ポリマーデバイスが開発され、インビボで試験してきた。生分解性ポリマーと非分解性ポリマーの両方を含めた、様々な生体適合性ポリマー（ハイドロゲルを含む）を使用することによって、ある特定のターゲット部位での化合物の持続性放出のためのインプラントを形成することができる。

50

【0190】

薬学的組成物中の活性成分の実際の投与量レベルを変化させることによって、ある特定の患者に対して有毒であることなく、上記特定の患者、組成物、および投与モードに対して所望の治療応答を達成するのに有効な活性成分の量を得ることができる。

【0191】

選択された投与量レベルは、採用された特定の化合物もしくは化合物の組合せ、またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、採用されている特定の化合物（単数または複数）の排出速度、処置の継続時間、採用された特定の化合物（単数または複数）と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および／または物質、処置を受けている患者の年齢、性別、体重、状態、全般的な健康状態および以前の病歴、ならびに医学的技術分野において周知の同種の因子を含めた様々な因子に依存する。

10

【0192】

当業者である医師または獣医は、必要とされる薬学的組成物の治療有効量を容易に判定および処方することができる。例えば、医師または獣医であれば、薬学的組成物または化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルより低いレベルから開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることができる。「治療有効量」とは、所望の治療効果を顕在化させるのに十分な化合物の濃度を意味する。化合物の有効量は、被験体の体重、性別、年齢、および病歴に従い変わることが一般的に理解されている。有効量に影響を与える他の因子として、これらに限定されないが、患者の状態の重症度、処置を受けている障害、化合物の安定性、および、所望する場合、本発明の化合物と共に投与されている別のタイプの治療剤を挙げることができる。より多い総用量を、上記剤の複数回投与により送達することができる。効力および投与量を判定する方法は、当業者に公知である（本明細書に参考として援用される、Isselbacherら（1996年）Harrison's Principles of Internal Medicine、13版、1814～1882頁）。

20

【0193】

一般的に、本発明の組成物および方法において使用される活性化合物の適切な1日量は、治療効果を生じるのに有効な最も低い用量である、化合物の量となる。このような有効用量は、一般的には、上に記載されている因子に依存する。

30

【0194】

所望する場合、活性化合物の有効な1日量は、必要に応じて単位剤形で、1日を通して適当な間隔で別々に投与される1、2、3、4、5、もしくは6個または6個より多い分割用量として投与されてもよい。本発明の特定の実施形態では、活性化合物は、1日2回または3回投与され得る。好ましい実施形態では、活性化合物は、1日1回投与される。

【0195】

この処置を受ける患者は、靈長類、特にヒト、および他の哺乳動物、例えば、ウマ、ウシ、ブタおよびヒツジなど；ならびに家禽類およびペット全般を含めた、処置を必要とする任意の動物である。

【0196】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、単独で使用してもよいし、別のタイプの治療剤と共に投与してもよい。本明細書で使用する場合、「共投与（conjoint administration）」という句は、以前に投与された治療用化合物が体内で依然として有効である間に第2の化合物が投与されるような（例えば、この2種の化合物は患者の体内で同時に有効であり、それは、2種の化合物の相乗効果を含み得る）、2種もしくは2種より多い異なる治療用化合物の投与の任意の形態を指す。例えば、異なる治療用化合物は、同じ製剤または別個の製剤のいずれかで、同時にまたは逐次的にのいずれかで投与することができる。特定の実施形態では、異なる治療用化合物は、互いに1時間以内、12時間以内、24時間以内、36時間以内、48時間以内、72時間以内、または1週間以内に投与することができる。したがって、このような処置を受ける個体は、異なる治療用化合物の併用効果から恩恵を受けることができる。

40

50

【0197】

特定の実施形態では、本発明の化合物の、1種または複数種の追加の治療剤（例えば、1種または複数種の追加の化学療法剤）との共同投与は、本発明の化合物（例えば、式IまたはIaの化合物）または1種もしくは複数種の追加の治療剤のそれぞれ個々の投与と比較して、改善された効力を提供する。特定のこのような実施形態では、共同投与は相加効果を提供し、ここで、相加効果とは、本発明の化合物および1種または複数種の追加の治療剤の個々の投与の効果のそれぞれの合計を指す。

【0198】

本発明は、本発明の組成物および方法における、本発明の化合物の薬学的に許容される塩の使用を含む。特定の実施形態では、本発明の想定される塩として、これらに限定されないが、アルキルアンモニウム、ジアルキルアンモニウム、トリアルキルアンモニウムまたはテトラアルキルアンモニウムの塩が挙げられる。特定の実施形態では、本発明の想定される塩として、これらに限定されないが、L-アルギニン、ベネタミン (benenthamine)、ベンザチン、ベタイン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リチウム、L-リシン、マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、ピペラジン、カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン、および亜鉛塩が挙げられる。特定の実施形態では、本発明の想定される塩として、これらに限定されないが、Na、Ca、K、Mg、Znまたは他の金属の塩が挙げられる。

【0199】

薬学的に許容される酸付加塩は、例えば、水、メタノール、エタノール、およびジメチルホルムアミドなどとの様々な溶媒和物として存在することもできる。このような溶媒和物の混合物もまた調製することができる。このような溶媒和物の供給源は、結晶化の溶媒由来のもの、調製もしくは結晶化の溶媒に特有のもの、またはこのような溶媒に偶発的なものであってよい。

湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなど、ならびに着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および香料、保存剤ならびに抗酸化剤もまた組成物中に存在することができる。

【0200】

薬学的に許容される抗酸化剤の例として、以下が挙げられる：(1)水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システィン塩酸塩、硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムなど；(2)油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、およびアルファ-トコフェロールなど；および(3)金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、およびリン酸など。

【0201】

本発明はここで全般的に記載されているが、本発明は、本発明の特定の態様および実施形態を例証するためだけに含まれており、本発明を限定することを意図しない以下の実施例を参照することにより、より容易に理解される。

【実施例】

【0202】

(実施例1)

雌のb a 1 b / cマウスに、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)中に懸濁させた1×10⁶のC T 2 6結腸癌の細胞を皮下移植した。移植の24時間後、n=10であるマウスの群を以下の群へと無作為抽出した：1)移植の24時間後から開始して、ビヒクル対照(25%ヒドロキシプロピル- - -シクロデキストリン)をB I D経口投与；2)移植の24時間後から開始して、C B - 8 3 9を200mg/kg(25%H P - - - C D中20

10

20

30

40

50

mg / mL で製剤化) で BID 経口投与; 3) 5, 7, 9, 11, 13 および 15 日目に、抗 PD-L1 (クローン 10F.9G2) を $5 \text{ mg} / \text{kg}$ で IP 投与; または 4) 5, 7, 9, 11, 13 および 15 日目に、CB-839、 $200 \text{ mg} / \text{kg}$ PO BID と、抗 PD-L1、 $5 \text{ mg} / \text{kg}$ の組合せを IP 投与。腫瘍をデジタルキャリバで測定し、式、腫瘍容積 (mm^3) = ($a \times b^2 / 2$) (式中、「a」は腫瘍の最も大きな直径であり、「b」は、「a」に直交する最も大きな直径である) を使用して腫瘍容積を計算した。1群当たり $n = 10$ である動物からの平均値 \pm 標準誤差を図 1 にプロットする。図 2 および 3 において、個々のマウスからの腫瘍容積をそれぞれの群に対してプロットし、完全な退縮の数が注釈されている。

(実施例 2)

10

【0203】

雌の balb/c マウスに、PBS 中に懸濁させた 1×10^6 の CT26 結腸癌細胞を皮下移植した。 $n = 10$ であるマウスの群を以下のいずれかで処置する: 1) 2 日目から開始して全期間にわたり、ビヒクル (25% ヒドロキシル - プロピル - b - シクロデキストリン) で 1 日 2 回経口的に処置; 2) 2 日目から開始して全期間にわたり、CB-839 を $200 \text{ mg} / \text{kg}$ で 1 日 2 回経口投与; 3) 6, 10 および 14 日目に、PD-1 (クローン RMP1-14) を $5 \text{ mg} / \text{kg}$ で IP 投与; または 4) CB-839 と PD-1 の組合せを用いてこれらのそれぞれのレジメンで処置。腫瘍をデジタルキャリバで毎週 2 ~ 3 回測定し、式: 腫瘍容積 (mm^3) = ($a \times b^2 / 2$) (式中、「b」は、最も小さな直径であり、「a」は最も大きな直交する直径である) を使用して腫瘍容積を計算した。腫瘍をモニターし、腫瘍容積が 2000 mm^3 に到達した時点で動物を屠殺した。図 4 は、すべての動物が研究にとどまった最後の日、20 日目までにわたる、1 群当たり $n = 10$ である動物からの平均値 \pm 標準誤差を表す。図 5 および 6 は、PD-1 および CB-839 + PD-1 群における研究中の個々の動物の腫瘍容積を追跡調査している。

20

【0204】

参考としての援用

本明細書中に記述されているすべての刊行物および特許は、それぞれ個々の刊行物または特許が具体的および個々に、参考として援用されていると示されているかのように、これらの全体が参考として本明細書に援用される。矛盾する場合、本明細書中のあらゆる定義を含めて、本出願が優先されるものとする。

30

【0205】

特に、本発明を実施するのに適切なグルタミナーゼ阻害剤は、これらの全体が本明細書における参考として本明細書に援用されている米国特許第 8,604,016 号、米国出願第 14/081,175 号、および米国出願第 14/095,299 号に記載されている。

【0206】

均等物

本発明の具体的な実施形態が論じられているが、上記明細書は例証となるものであり、限定するものではない。本発明の多くの変形が、本明細書および以下の特許請求の範囲を再検討した際に当業者には明らかとなろう。同等物の全範囲と共に特許請求の範囲を参照し、そしてこのような変形と共に明細書を参照して、本発明の全範囲が判定されるべきである。

40

【図1】

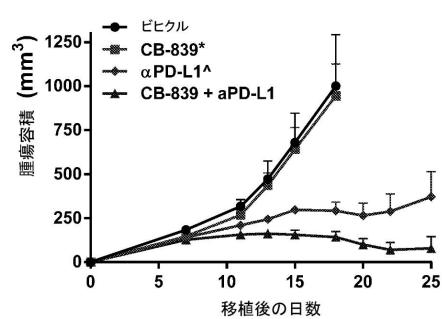


Figure 1

【図3】

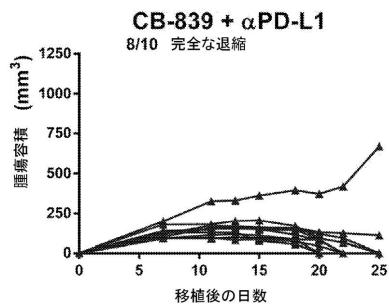


Figure 3

【図2】

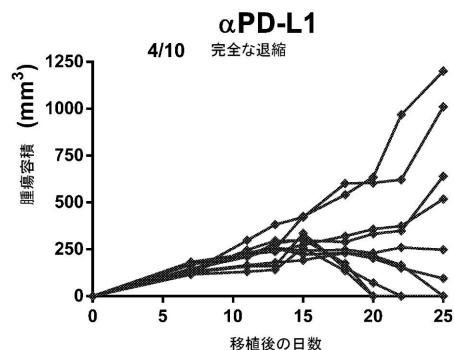


Figure 2

【図4】

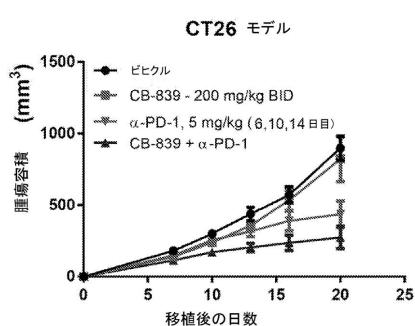


Figure 4

【図5】

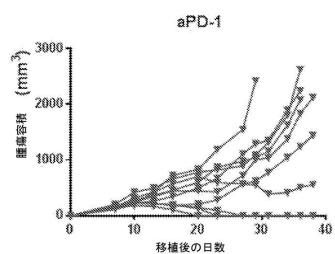


Figure 5

【図6】

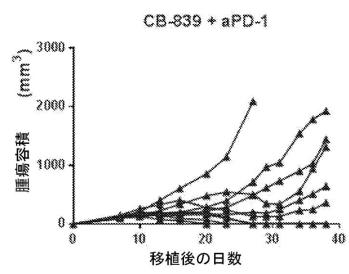


Figure 6

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 K 45/06
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
	A 6 1 P 43/00 1 1 1
	A 6 1 P 35/00
	A 6 1 P 35/02
	A 6 1 P 35/04

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 モリニュー, スザン エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94114, サンフランシスコ, ヴィラ テラス 29

(72)発明者 グロス, マシュー アイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94598, ウォールナット クリーク, スプリングフィールド ドライブ 934

(72)発明者 プロムリー, スザン ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94117, サンフランシスコ, ダウニー ストリート 241

(72)発明者 パルラーティ, フランチェスコ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94110, サンフランシスコ, ヨーク ストリート 1035

(72)発明者 ベネット, マーク ケー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94556, モラガ, フィールドブルック ブレイス 9

審査官 藤井 美穂

(56)参考文献 国際公開第2014/089048 (WO, A1)

国際公開第2015/125652 (WO, A1)

国際公開第2015/092382 (WO, A1)

国際公開第2015/061752 (WO, A1)

特表2014-533699 (JP, A)

特表2006-521378 (JP, A)

国際公開第2014/150646 (WO, A1)

国際公開第2009/073620 (WO, A2)

特表2012-515799 (JP, A)

特表2014-530866 (JP, A)

特表2014-506253 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 45 / 0 0 - 4 5 / 0 8

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)

M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)