

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201792227** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2018.11.30

(22) Дата подачи заявки
2016.04.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/501* (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 235/06 (2006.01)

(54) **ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЛЕГКИХ ИНГИБИТОРАМИ ГЛУТАМИНАЗЫ**

(31) **62/143,494; 62/149,489**

(32) **2015.04.06; 2015.04.17**

(33) **US**

(86) **PCT/US2016/026127**

(87) **WO 2016/164401 2016.10.13**

(71) Заявитель:
КАЛИТЕРА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
**Парлати Франческо, Воркс Мелисса
Дж., Родригес Мирна Л.М., Чжан Дун**
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам лечения рака легких с использованием ингибиторов глутаминазы. В частности, когда результаты демонстрируют, что рак легких характеризуется EGFR -или KRAS-мутацией, его лечат ингибиторами глутаминазы.

201792227
A1

201792227

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-545790EA/061

ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЛЕГКИХ ИНГИБИТОРАМИ ГЛУТАМИНАЗЫ

Родственные заявки

Настоящая заявка претендует на преимущество приоритета согласно предварительной патентной заявке США № 62/143494, поданной 6 апреля 2015 года, и предварительной патентной заявке США № 62/149489, поданной 17 апреля 2015 года, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте.

Предпосылки создания изобретения

Глутамин поддерживает клеточное выживание, рост и пролиферацию через метаболические и не-метаболические механизмы. В активно пролиферирующих клетках метаболизм глутамина в лактат, также называемый "глутаминализом", является основным источником энергии в форме NADPH. Первая стадия в глутаминализе представляет собой дезаминирование глутамина с образованием глутамата и аммиака, которая катализируется ферментом глутаминазой (GLS). Таким образом, дезаминирование через глутаминазу является контрольной точкой для метаболизма глутамина.

С того времени, когда Варбург обнаружил, что асцитные опухолевые клетки демонстрируют высокие уровни поглощения глюкозы и секреции лактата в присутствии кислорода (Warburg, 1956), исследователи изучают, как раковые клетки используют метаболические пути, чтобы продолжать активно пролиферировать. Некоторые сообщения продемонстрировали, как метаболизм глутамина поддерживает макромолекулярный синтез, необходимый для репликации клеток (Curthoys, 1995; DeBardinis, 2008).

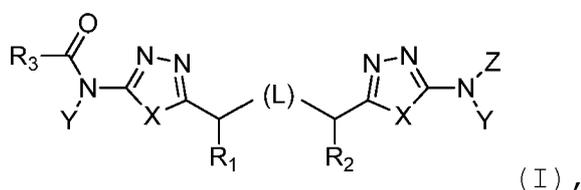
Таким образом, было сделано теоретическое предположение, что глутаминаза является потенциальной терапевтической мишенью для лечения заболеваний, характеризующихся активно пролиферирующими клетками, таких как рак. Отсутствие подходящего ингибитора глутаминазы сделало признание такой мишени невозможным вплоть до недавнего создания соединений, которые являются специфическими и которые можно формулировать для *in*

vivo применения (US 8604016). Поскольку ингибиторы глутаминазы выходят на клиническую арену, необходимы способы идентификации пациентов, которые могли бы получить наибольшую пользу от лечения этими соединениями.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предоставляет способ лечения рака легких у пациента, включающий определение, характеризуется или нет рак легких KRAS-мутацией или EGFR-мутацией, и если рак легких характеризуется KRAS мутацией или EGFR мутацией, то введение пациенту эффективного количества ингибитора глутаминазы. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация или EGFR-мутация приводит к другой аминокислотной последовательности KRAS или EGFR (например, относительно формы дикого типа (преобладающей)). В других вариантах осуществления, KRAS-мутация или EGFR-мутация приводит к другому уровню экспрессии или активности KRAS или EGFR (например, по сравнению с подобной клеткой дикого типа).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор глутаминазы представляет собой соединение формулы I,



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2 , CH_2S ,

SCH_2 , CH_2NHCH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ или , предпочтительно CH_2CH_2 , где любой атом водорода CH- или CH_2 -группы может быть замещен алкилом или алкокси, любой водород NH-группы может быть замещен алкилом, и любой атом водорода CH_2 -группы в CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ или CH_2 может быть замещен гидроксигруппой;

X, независимо для каждого случая, представляет собой S, O или $\text{CH}=\text{CH}$, предпочтительно S или $\text{CH}=\text{CH}$, где любой атом водорода CH-группы может быть замещен алкилом;

Y, независимо для каждого случая, представляет собой H или

$\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$;

R_7 , независимо для каждого случая, представляет собой Н или замещенный или незамещенный алкил, алкокси, аминоалкил, алкиламиноалкил, гетероциклилалкил, арилалкил или гетероциклилалкокси;

Z представляет собой Н или $\text{R}_3(\text{CO})$;

R_1 и R_2 каждый независимо представляют собой Н, алкил, алкокси или гидроксид;

R_3 , независимо для каждого случая, представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксиалкил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, гетероарилоксиалкил или $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ или OR_6 , где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

R_4 и R_5 , каждый независимо, представляют собой Н или замещенный или незамещенный алкил, гидроксиалкил, ацил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

R_6 , независимо для каждого случая, представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксиалкил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$; и

R_8 , R_9 и R_{10} , каждый независимо, представляют собой Н или замещенный или незамещенный алкил, гидроксид, гидроксиалкил, амино, ациламино, аминоалкил, ациламиноалкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил,

арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, или R₈ и R₉ вместе с углеродом, с которым они связаны, образуют карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием C(O)R₇, и где по меньшей мере два из R₈, R₉ и R₁₀ не являются H.

В других вариантах осуществления изобретение относится к способам идентификации пациента с раком легких, который может получить пользу от лечения ингибитором глутаминазы, включающим определение, имеет или нет клетка рака легких пациента мутацию в KRAS или EGFR, где мутация в KRAS или EGFR в клетке рака легких пациента указывает на то, что пациент может получить пользу от лечения ингибитором глутаминазы.

Подробное описание чертежей

Файл патента или заявки содержит по меньшей мере один чертеж, выполненный в цвете. Копии публикации этого патента или патентной заявки с цветным чертежом (чертежами) будут предоставлены Ведомством по запросу и после уплаты необходимой пошлины.

Фиг. 1 показывает, что пероральное введение соединения 670 мышам приводит к уменьшению размера опухоли в модели ксенотрансплантата H2122 аденокарциномы легкого.

Фиг. 2 представляет столбиковую диаграмму, показывающую взаимосвязь между EGFR- или KRAS-мутацией в различных клеточных линиях немелкоклеточного рака легких и чувствительностью к соединению 670.

Фиг. 3 представляет столбиковую диаграмму, которая демонстрирует терапевтическую эффективность соединения СВ-839, селуметиниба и комбинации СВ-839 и селуметиниба в клетках рака легких, имеющих KRAS мутацию (H2122 клеточная линия). Комбинированная терапия обеспечивает синергическую антипролиферативную активность в этих раковых клетках. Фиг. 3 также представляет график, показывающий результаты *in vivo* исследования комбинации СВ-839 и селуметиниба в раковых опухолях легких, имеющих KRAS-мутацию, с использованием

ксенотрансплантата.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение основано на открытии биомаркера в клеточных линиях немелкоклеточного рака легких (nsclc), который указывает на чувствительность nsclc-клеток к лечению ингибитором глутаминазы. Как показано в данных, представленных в настоящей заявке, не все nsclc-клеточные линии демонстрируют одинаковую чувствительность к лечению ингибитором глутаминазы. Кроме того, этот эффект не наблюдается в некоторых других типах раковых клеточных линий (данные не показаны).

Настоящее изобретение предоставляет способ лечения рака легких у пациента, включающий определение, характеризуется или нет рак легких KRAS-мутацией или EGFR-мутацией, и если рак легких характеризуется KRAS-мутацией или EGFR-мутацией, то введение пациенту эффективного количества ингибитора глутаминазы.

В других вариантах осуществления изобретение относится к способам идентификации пациента с раком легких, который может получить пользу от лечения ингибитором глутаминазы, включающим определение, содержит или нет клетка рака легких пациента KRAS-мутацию или EGFR-мутацию, где KRAS-мутация или EGFR-мутация в клетке рака легких пациента указывает на то, что пациент может получить пользу от лечения ингибитором глутаминазы.

В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация или EGFR-мутация приводит к другой аминокислотной последовательности KRAS или EGFR (например, относительно формы дикого типа (преобладающей)). В других вариантах осуществления KRAS-мутация или EGFR-мутация приводит к другому уровню экспрессии или активности KRAS или EGFR (например, по сравнению с подобной клеткой дикого типа).

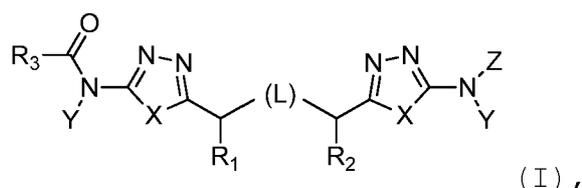
Определить, содержит или нет клетка рака легких пациента KRAS-мутацию или EGFR-мутацию, можно путем непосредственного осуществления анализа и/или наблюдения результатов анализа, путем рассмотрения отчета о результатах анализа (например, в медицинской документации), путем консультации с лицом, которому известны результаты анализа, или любыми другими средствами

определения, непосредственно или опосредованно, фенотипа клеток рака легких пациента.

I. СОЕДИНЕНИЯ

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения рака легких, характеризуемого биомаркером, с использованием ингибитора глутаминазы.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор глутаминазы представляет собой соединение формулы I,



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2 , CH_2S ,

SCH_2 , CH_2NHCH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ или , предпочтительно CH_2CH_2 , где любой атом водорода CH - или CH_2 -группы может быть замещен алкилом или алкокси, любой водород NH -группы может быть замещен алкилом, и любой атом водорода CH_2 -группы в CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ или CH_2 может быть замещен гидроксигруппой;

X, независимо для каждого случая, представляет собой S, O или $\text{CH}=\text{CH}$, предпочтительно S или $\text{CH}=\text{CH}$, где любой атом водорода CH -группы может быть замещен алкилом;

Y, независимо для каждого случая, представляет собой H или $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$;

R_7 , независимо для каждого случая, представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, алкокси, аминоалкил, алкиламиноалкил, гетероциклилалкил, арилалкил или гетероциклилалкокси;

Z представляет собой H или $\text{R}_3(\text{CO})$;

R_1 и R_2 каждый независимо представляют собой H, алкил, алкокси или гидроксигруппы;

R_3 , независимо для каждого случая, представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксипалкил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил,

арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, гетероарилоксиалкил или $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, $N(R_4)(R_5)$ или OR_6 , где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $C(O)R_7$;

R_4 и R_5 каждый независимо представляют собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидроксиалкил, ацил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $C(O)R_7$;

R_6 , независимо для каждого случая, представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксиалкил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $C(O)R_7$; и

R_8 , R_9 и R_{10} каждый независимо представляют собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $C(O)R_7$, и где по меньшей мере два из R_8 , R_9 и R_{10} не являются H.

В некоторых вариантах осуществления, где алкил, гидроксиалкил, амино, ациламино, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил,

гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, или гетероарилоксиалкил являются замещенными, они замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из замещенного или незамещенного алкила, такого как перфторалкил (например, трифторметил), алкенила, алкокси, алкоксиалкила, арила, аралкила, арилалкокси, арилокси, арилоксиалкила, гидроксила, галогена, алкокси, такого как перфторалкокси (например, трифторметокси), алкоксиалкокси, гидроксилалкила, гидроксилалкиламино, гидроксилалкокси, amino, aminoалкила, алкиламино, aminoалкилалкокси, aminoалкокси, ациламино, ациламиноалкила, такого как перфторациламиноалкил (например, трифторметилациламиноалкил), ацилокси, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкокси, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкокси, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилалкокси, гетероарилокси, гетероарилоксиалкила, гетероциклиламиноалкила, гетероциклиламиноалкокси, амидо, амидоалкила, амидина, имина, оксо, карбонила (такого как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил, включая перфторацил (например, $C(O)CF_3$)), карбонилалкила (такого как карбоксиалкил, алкоксикарбонилалкил, формилалкил или ацилалкил, включая перфторацилалкил (например, алкил $C(O)CF_3$)), карбамата, алкилкарбамата, мочевины, алкилмочевины, сульфата, сульфоната, сульфамоида, сульфона, сульфонамида, сульфонамидалкила, циано, нитро, азидо, сульфгидрида, алкилтио, тиокарбонила (такого как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), фосфорила, фосфата, фосфоната или фосфината.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$, CH_2 , CH_2S , SCH_2 или CH_2NHCH_2 , где любой атом водорода CH_2 -группы может быть замещен алкилом или алкокси, и любой атом водорода CH_2 -группы в CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$ или CH_2 может быть замещен гидроксильной группой. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 . В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH_2CH_2 . В некоторых вариантах осуществления L не является CH_2SCH_2 .

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой S или $\text{CH}=\text{CH}$. В некоторых вариантах осуществления один или оба X представляют собой $\text{CH}=\text{CH}$. В некоторых вариантах осуществления каждый X представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления один X представляет собой S, а другой X представляет собой $\text{CH}=\text{CH}$.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$. В некоторых вариантах осуществления, где Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_3 не является в каждом случае одинаковым (например, соединение формулы I не является симметричным).

В некоторых вариантах осуществления каждый R_1 и R_2 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, где R_8 представляет собой арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, такой как арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидроксильную группу, гидроксильный алкил, алкокси или алкоксиалкил, такой как гидроксильная группа, гидроксильный алкил или алкокси.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , такой как CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляют собой H, и каждый R_3 представляет собой арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых таких вариантах осуществления R_3 в каждом случае является одинаковым.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляют собой H, и каждый R_3 представляет собой $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, где R_8 представляет собой арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, такой как арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидроксильную группу, гидроксильный алкил, алкокси или алкоксиалкил, такой как гидроксильная группа, гидроксильный алкил или алкокси. В некоторых таких вариантах

осуществления, в каждом случае R_3 является одинаковым.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой H , X представляет собой S или $CH=CH$, Z представляет собой $R_3(CO)$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H , и каждый R_3 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых таких вариантах осуществления каждый X представляет собой S . В других вариантах осуществления, X в одном или в обоих случаях его присутствия представляет собой $CH=CH$, например, X в одном случае его присутствия представляет собой S , а в другом случае X представляет собой $CH=CH$. В некоторых вариантах осуществления из представленных выше R_3 в каждом случае является одинаковым. В других вариантах осуществления из представленных выше, где один присутствующий X представляет собой S , а другой присутствующий X представляет собой $CH=CH$, два присутствующих R_3 не являются одинаковыми.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой H , X представляет собой S , Z представляет собой $R_3(CO)$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H , и каждый R_3 представляет собой $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, где R_8 представляет собой арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой H , и R_{10} представляет собой гидроксильную, гидроксильную алкильную или алкоксильную группу. В некоторых таких вариантах осуществления R_8 представляет собой арил, и R_{10} представляет собой гидроксильную алкильную группу. В некоторых таких вариантах осуществления R_3 в каждом случае является одинаковым.

В некоторых вариантах осуществления, где L представляет собой CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$ или CH_2CH_2 , X представляет собой O , и Z представляет собой $R_3(CO)$, обе R_3 группы не являются алкилом, таким как метил, или $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, где R_8 , R_9 и R_{10} каждый независимо представляет собой водород или алкил.

В некоторых вариантах осуществления, где L представляет собой CH_2CH_2 , X представляет собой S и Z представляет собой $R_3(CO)$, обе R_3 группы не являются фенилом или гетероарилом, таким как 2-фурил.

В некоторых вариантах осуществления, где L представляет собой CH_2CH_2 , X представляет собой O и Z представляет собой

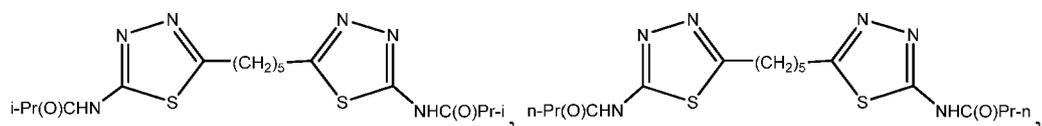
$R_3(CO)$, обе R_3 группы не являются $N(R_4)(R_5)$, где R_4 представляет собой арил, такой как фенил, и R_5 представляет собой H.

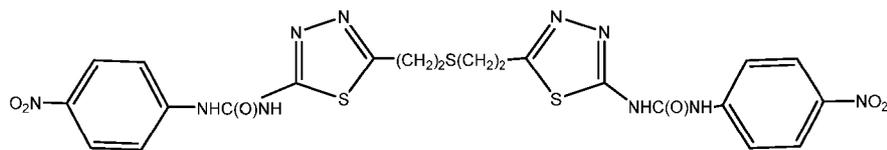
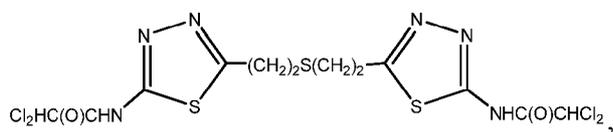
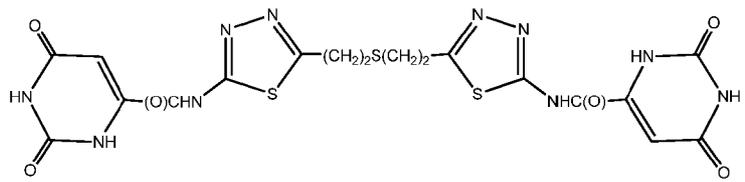
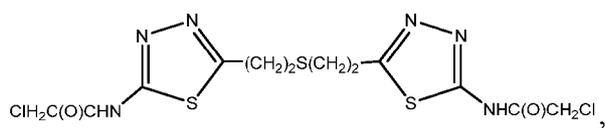
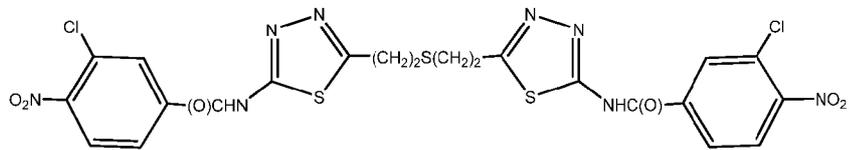
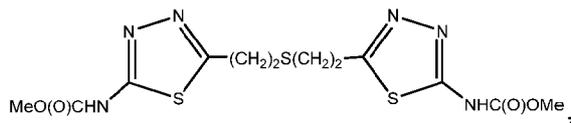
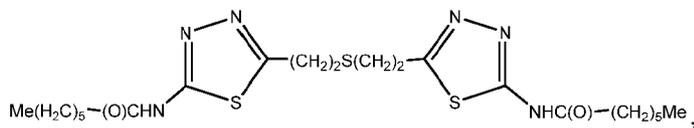
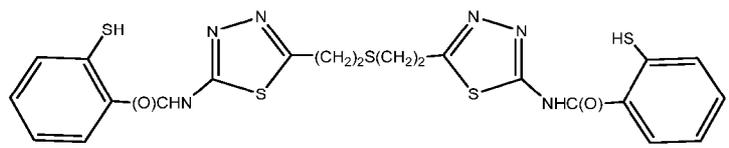
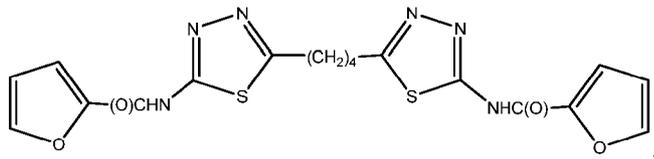
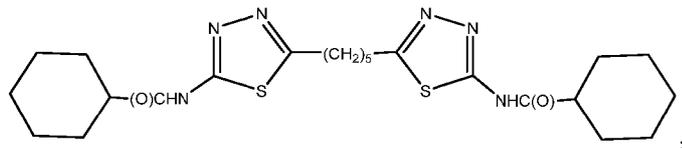
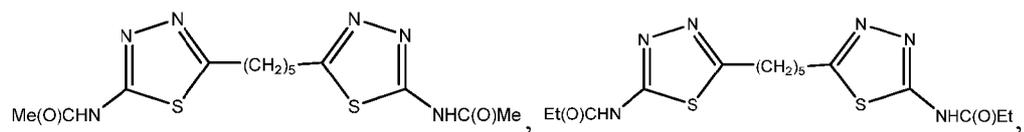
В некоторых вариантах осуществления, где L представляет собой CH_2SCH_2 , X представляет собой S и Z представляет собой $R_3(CO)$, обе R_3 группы не являются арилом, таким как необязательно замещенный фенил, аралкилом, таким как бензил, гетероарилом, таким как 2-фурил, 2-тиенил или 1,2,4-триазол, замещенным или незамещенным алкилом, таким как метил, хлорметил, дихлорметил, н-пропил, н-бутил, трет-бутил или гексил, гетероциклилом, таким как пиримидин-2,4(1H,3H)-дион, или алкокси, таким как метокси, пентилокси или этокси.

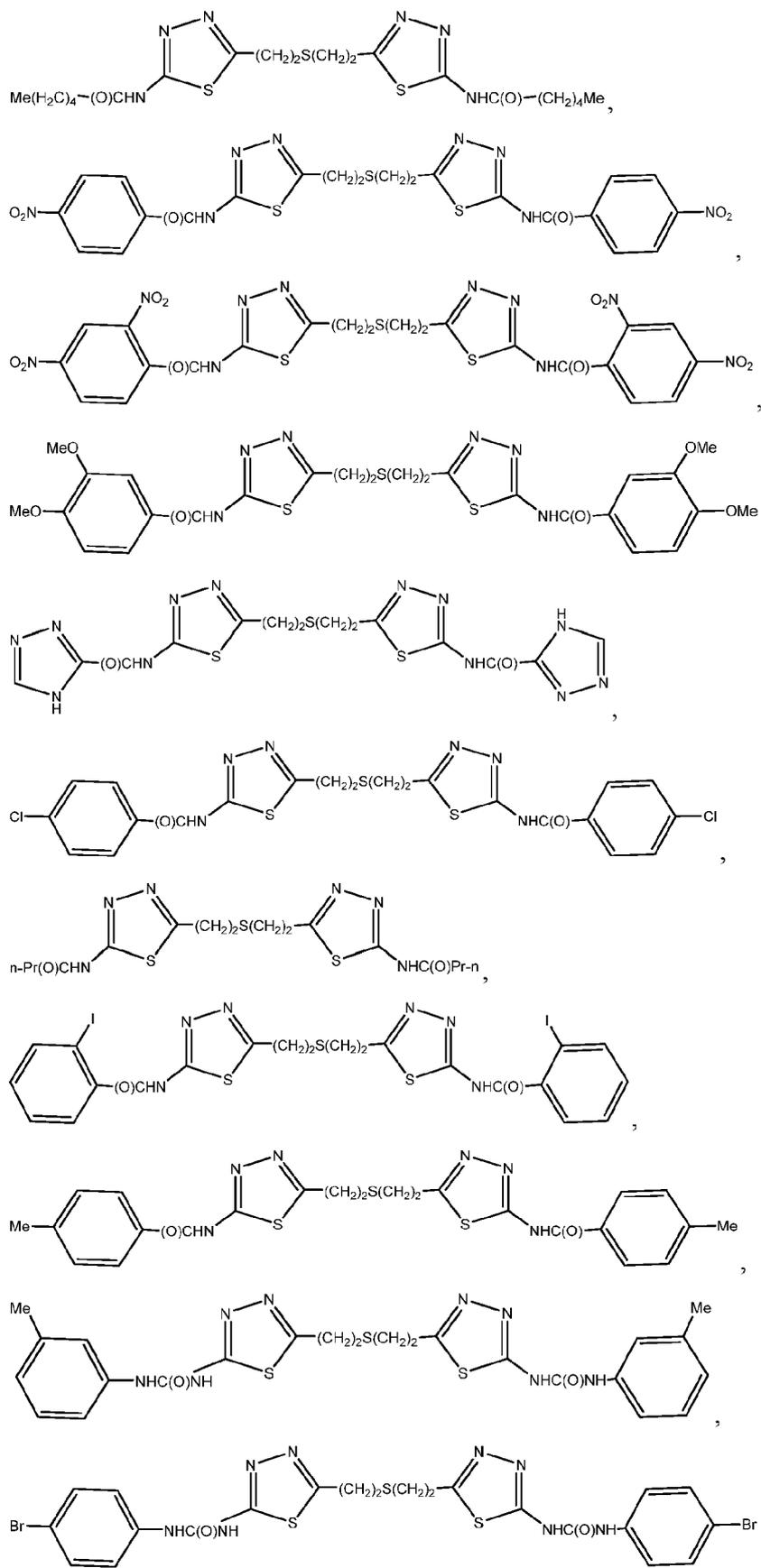
В некоторых вариантах осуществления, где L представляет собой CH_2SCH_2 , X представляет собой S и Z представляет собой $R_3(CO)$, обе R_3 группы не являются $N(R_4)(R_5)$, где R_4 представляет собой арил, такой как замещенный или незамещенный фенил (например, фенил, 3-толил, 4-толил, 4-бромфенил или 4-нитрофенил), и R_5 представляет собой H.

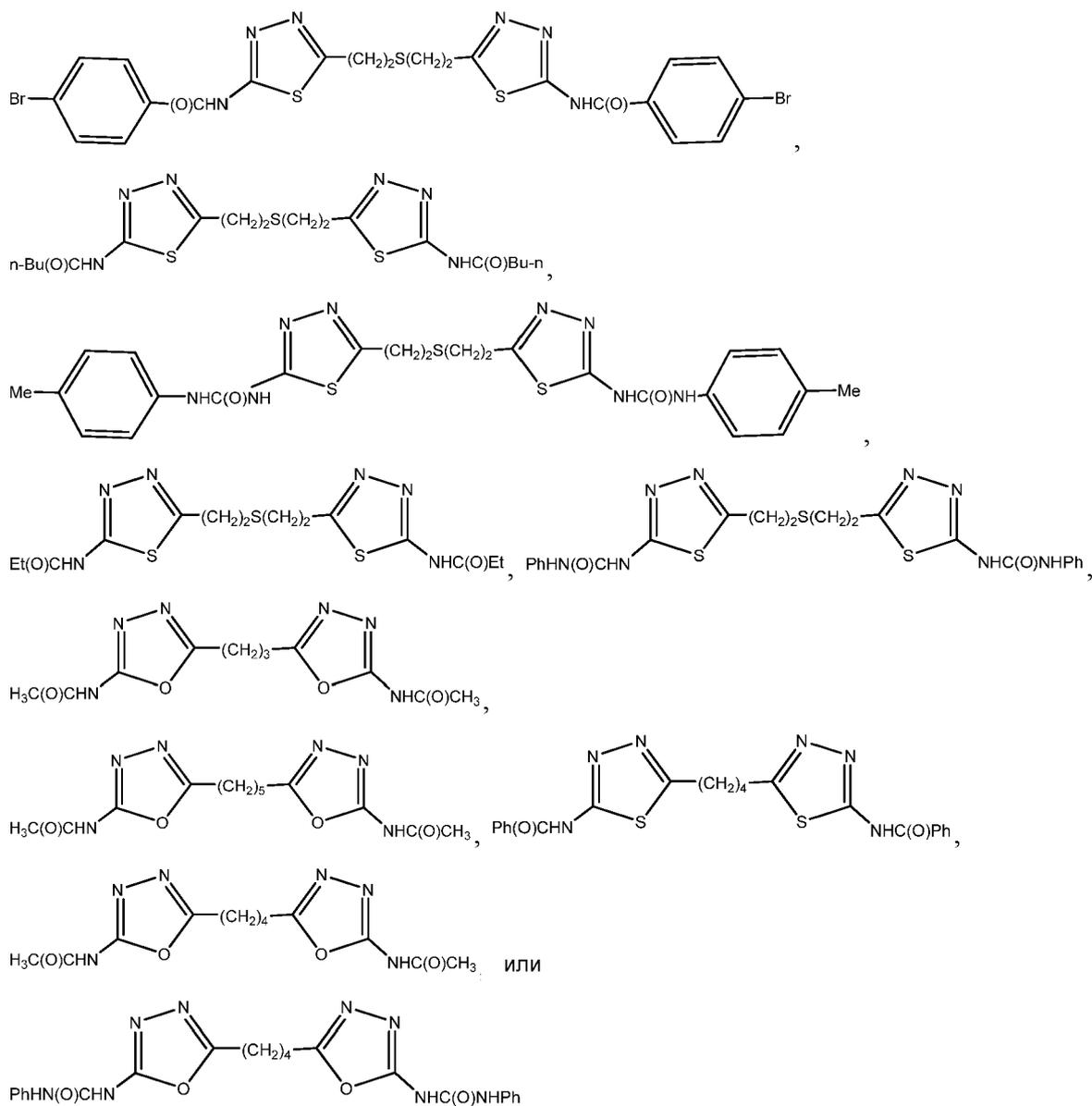
В некоторых вариантах осуществления, где L представляет собой $CH_2CH_2CH_2$, X представляет собой S и Z представляет собой $R_3(CO)$, обе R_3 группы не являются алкилом, таким как метил, этил или пропил, циклоалкилом, таким как циклогексил или $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, где любой из R_8 , R_9 и R_{10} вместе с C, с которым они связаны, образуют любой из указанных выше.

В некоторых вариантах осуществления соединение не является одним из следующих:

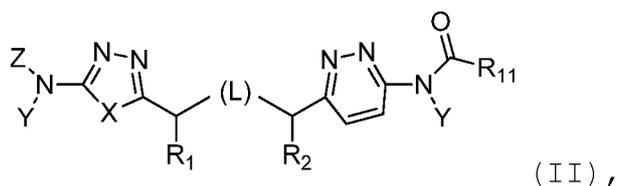








В других вариантах осуществления способов по изобретению ингибитор глутаминазы представляет собой соединение формулы II,



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2 , CH_2S ,

SCH_2 , CH_2NHCH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ или , предпочтительно CH_2CH_2 , где любой атом водорода CH - или CH_2 -группы может быть замещен алкилом или алкокси, любой водород NH -группы может быть замещен алкилом,

и любой атом водорода CH_2 -группы в CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ или CH_2 может быть замещен гидроксигруппой;

X представляет собой S, O или $\text{CH}=\text{CH}$, предпочтительно S или $\text{CH}=\text{CH}$, где любой атом водорода CH -группы может быть замещен алкилом;

Y, независимо для каждого случая, представляет собой H или $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$;

R_7 , независимо для каждого случая, представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, алкокси, аминоалкил, алкиламиноалкил, гетероциклилалкил, арилалкил или гетероциклилалкокси;

Z представляет собой H или $\text{R}_3(\text{CO})$;

R_1 и R_2 каждый независимо представляют собой H, алкил, алкокси или гидроксигруппу, предпочтительно H;

R_3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксилалкил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкокси, алкоксилалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, гетероарилоксилалкил или $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ или OR_6 , где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

R_4 и R_5 каждый независимо представляют собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидроксилалкил, ацил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксилалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксилалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

R_6 , независимо для каждого случая, представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксилалкил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксилалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксилалкил, где любая свободная

гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $C(O)R_7$; и

R_8 , R_9 и R_{10} каждый независимо представляют собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидрокси, гидроксилалкил, амино, ациламино, аминоксилалкил, ациламиноалкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкенил, алкокси, алкоксилалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксилалкил, или R_8 и R_9 вместе с углеродом, с которым они связаны, образуют карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $C(O)R_7$, и где по меньшей мере два из R_8 , R_9 и R_{10} не являются H;

R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил, арилокси, арилоксилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксилалкил или $C(R_{12})(R_{13})(R_{14})$, $N(R_4)(R_{14})$ или OR_{14} , где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $C(O)R_7$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидрокси, гидроксилалкил, амино, ациламино, аминоксилалкил, ациламиноалкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкенил, алкокси, алкоксилалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксилалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $C(O)R_7$, и где оба R_{12} и R_{13} одновременно не являются H; и

R_{14} представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил, арилокси, арилоксилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксилалкил.

В некоторых вариантах осуществления, где алкил, гидроксилалкил, амино, ациламино, аминоксилалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкокси, алкоксилалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксилалкил являются замещенными, они замещены одним

или несколькими заместителями, выбранными из замещенного или незамещенного алкила, такого как перфторалкил (например, трифторметил), алкенила, алкокси, алкоксиалкила, арила, аралкила, арилалкокси, арилокси, арилоксиалкила, гидроксила, галогена, алкокси, такого как перфторалкокси (например, трифторметилалкокси), алкоксиалкокси, гидроксилалкила, гидроксилалкиламино, гидроксилалкокси, амино, аминоалкила, алкиламино, аминоалкилалкокси, аминоалкокси, ациламино, ациламиноалкила, такого как перфторациламиноалкил (например, трифторметилациламиноалкил), ацилокси, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкокси, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкокси, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилалкокси, гетероарилокси, гетероарилоксиалкила, гетероциклиламиноалкила, гетероциклиламиноалкокси, амидо, амидоалкила, амидина, имина, оксо, карбонила (такого как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил, включая перфторацил (например, $C(O)CF_3$)), карбонилалкила (такого как карбоксиалкил, алкоксикарбонилалкил, формилалкил или ацилалкил, включая перфторацилалкил (например, алкил $C(O)CF_3$)), карбамата, алкилкарбамата, мочевины, алкилмочевины, сульфата, сульфоната, сульфоамила, сульфона, сульфонамида, сульфонамидалкила, циано, нитро, азидо, сульфгидрида, алкилтио, тиокарбонила (такого как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), фосфорила, фосфата, фосфоната или фосфината.

В некоторых вариантах осуществления R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как замещенный или незамещенный бензил.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$, CH_2 , CH_2S , SCH_2 или CH_2NHCH_2 , где любой атом водорода CH_2 -группы может быть замещен алкилом или алкокси, и любой атом водорода CH_2 -группы в CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$ или CH_2 может быть замещен гидроксилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , предпочтительно CH_2CH_2 . В некоторых вариантах осуществления L не является CH_2SCH_2 .

В некоторых вариантах осуществления каждый Y представляет

собой Н. В других вариантах осуществления по меньшей мере один Y представляет собой $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой S или $\text{CH}=\text{CH}$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 каждый представляет собой Н.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$. В некоторых вариантах осуществления, где Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_3 и R_{11} не являются одинаковыми (например, соединение формулы I не является симметричным).

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, и R_3 представляет собой арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, и R_3 представляет собой $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, где R_8 представляет собой арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, например, арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой Н, и R_{10} представляет собой гидроксигруппу, гидроксильную группу, алкокси или алкоксильную группу, такой как гидроксигруппа, гидроксильная группа или алкокси. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, и R_3 представляет собой гетероарилалкил.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , такой как CH_2CH_2 , Y представляет собой Н, X представляет собой S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляет собой Н, R_3 представляет собой арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, и R_{11} представляет собой арилалкил. В некоторых таких вариантах осуществления R_3 представляет собой гетероарилалкил.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , например, CH_2CH_2 , Y представляет собой Н, X представляет собой S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляет собой Н, и R_3 представляет собой $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, где R_8 представляет собой арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, например, арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой Н, и R_{10} представляет собой

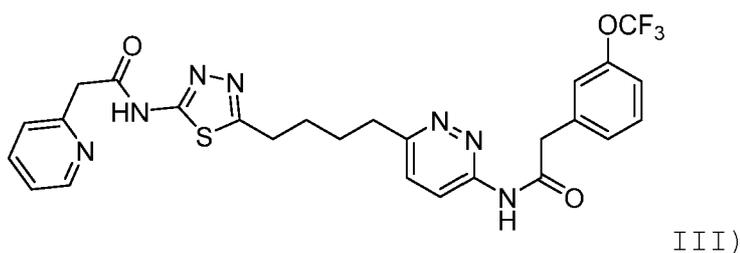
гидрокси, гидроксильный алкил, алкокси или алкоксильный алкил, например, гидрокси, гидроксильный алкил или алкокси, и R₁₁ представляет собой арилалкил. В некоторых таких вариантах осуществления R₈ представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH₂CH₂, Y представляет собой H, X представляет собой S или CH=CH, например S, Z представляет собой R₃(CO), R₁ и R₂ каждый представляет собой H, R₃ представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, и R₁₁ представляет собой арилалкил. В некоторых таких вариантах осуществления R₃ представляет собой гетероарилалкил.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH₂CH₂, Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой R₃(CO), R₁ и R₂ каждый представляет собой H, R₃ представляет собой C(R₈)(R₉)(R₁₀), где R₈ представляет собой арил, арилалкил или гетероарил, R₉ представляет собой H, и R₁₀ представляет собой гидрокси, гидроксильный алкил или алкокси, и R₁₁ представляет собой арилалкил. В некоторых таких вариантах осуществления R₈ представляет собой арил, и R₁₀ представляет собой гидроксильный алкил. В некоторых других вариантах осуществления R₈ представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления, соединение выбрано из любого из соединений, описанных в Патенте США № 8604016 или Публикации патентной заявки США № 2014/0194421, содержание обоих включено в настоящую заявку посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящей заявке, ингибитор глутаминазы представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III):



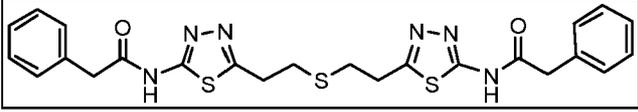
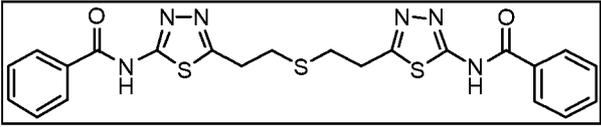
или его фармацевтически приемлемую соль. Соединение формулы

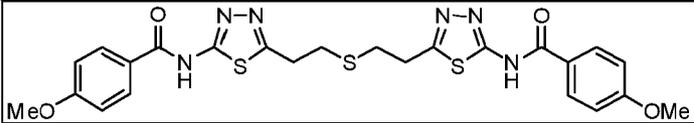
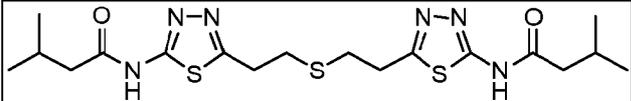
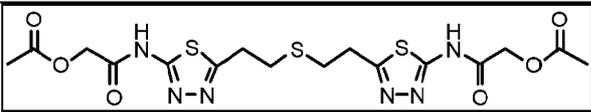
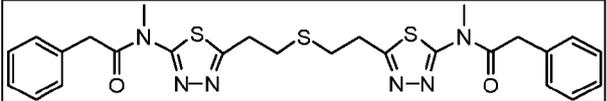
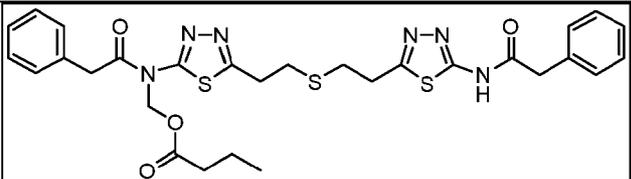
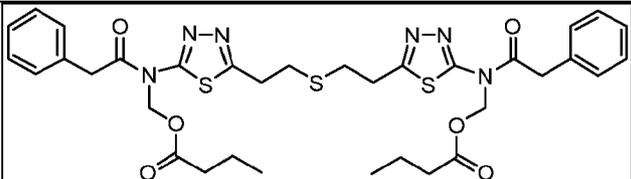
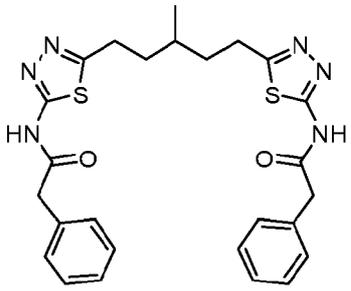
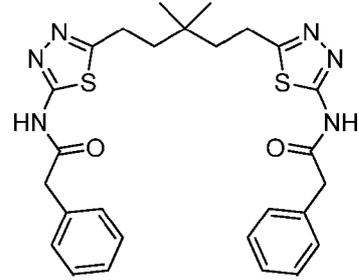
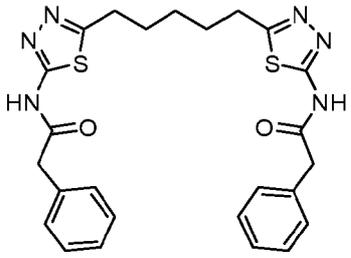
(III) альтернативно указано в настоящей заявке как СВ-839 или Соединение 670.

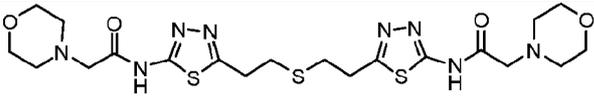
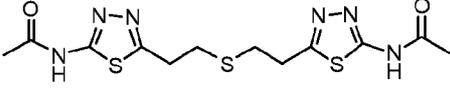
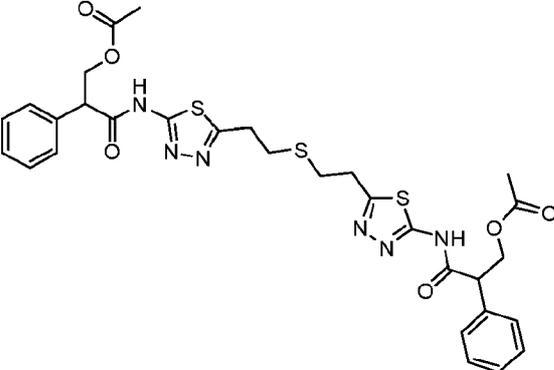
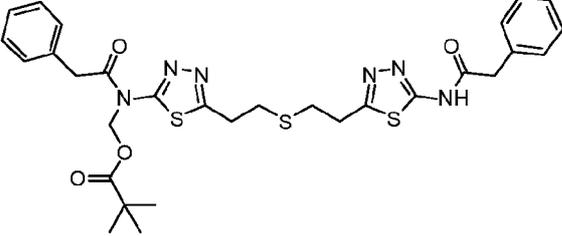
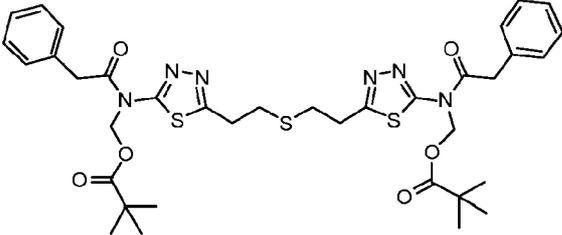
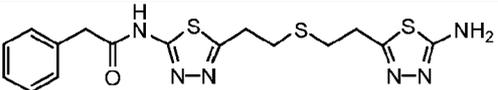
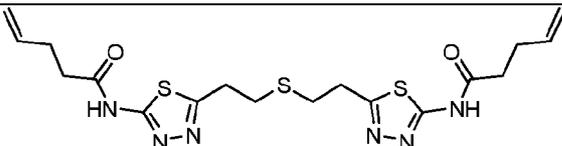
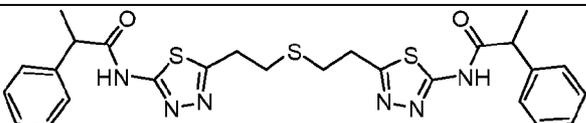
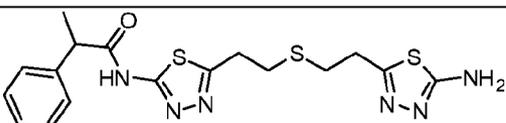
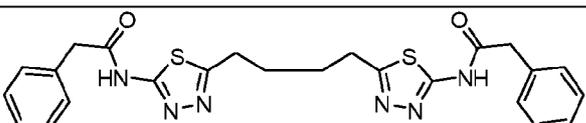
В некоторых вариантах осуществления способов лечения рака легких, описанных в настоящей заявке, ингибитор глутаминазы представляет собой соединение, выбранное из любого из соединений, раскрытых в Таблице 1.

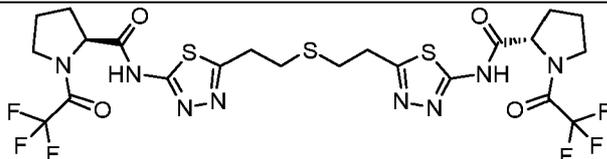
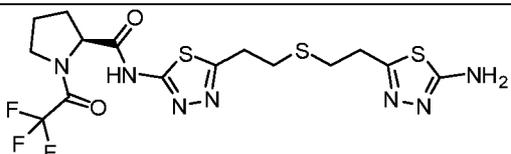
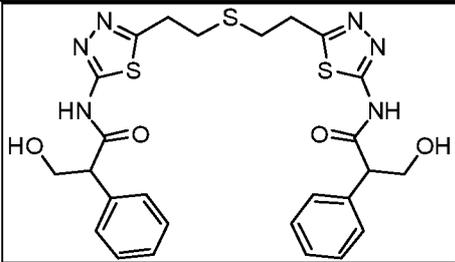
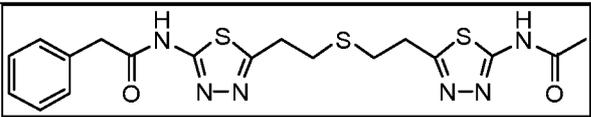
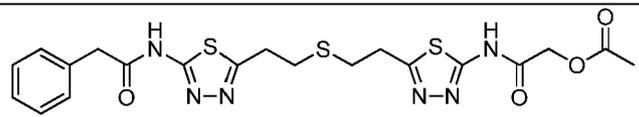
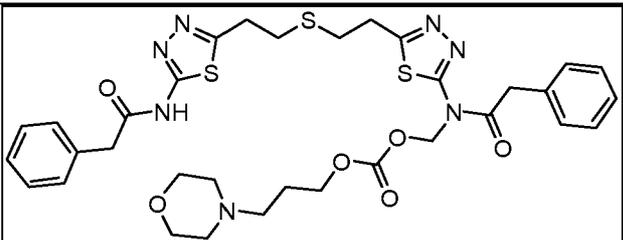
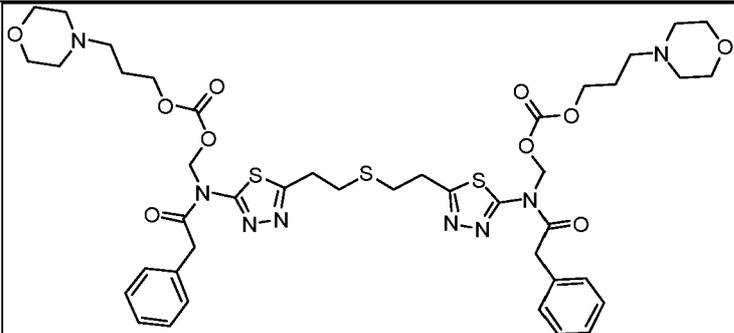
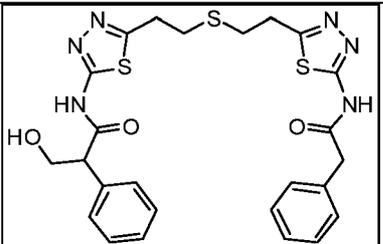
Таблица 1

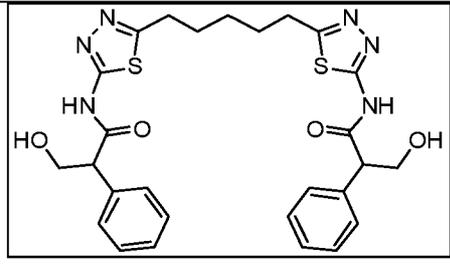
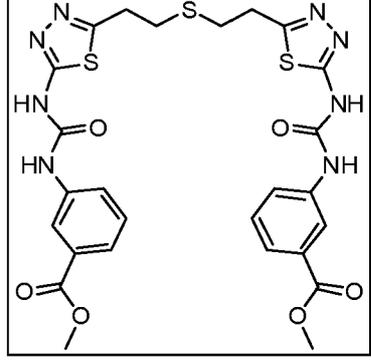
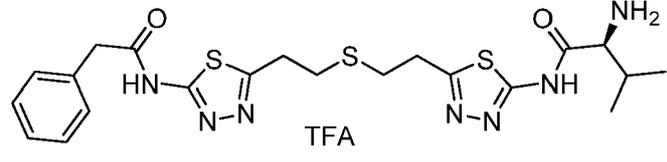
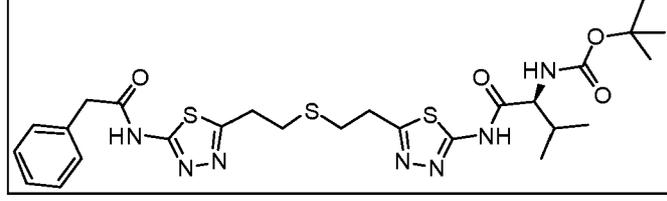
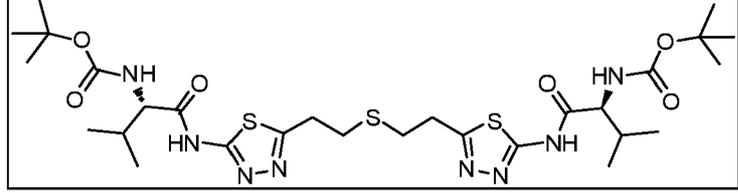
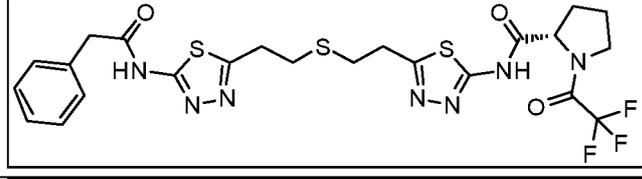
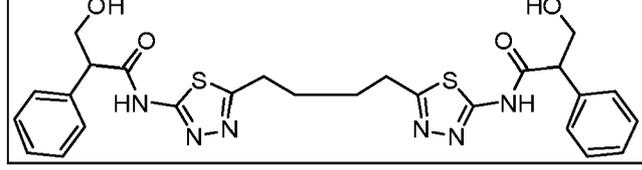
Выбранные соединения формулы I

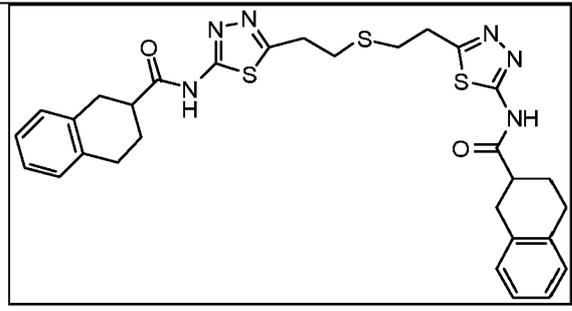
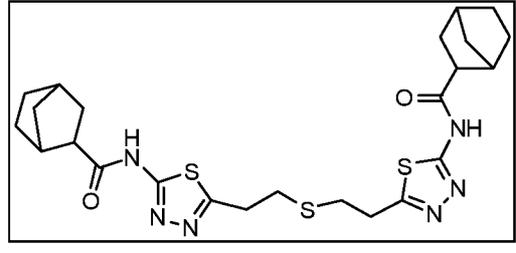
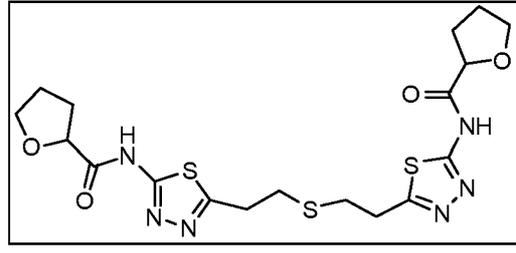
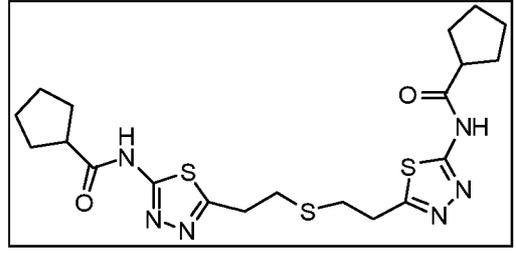
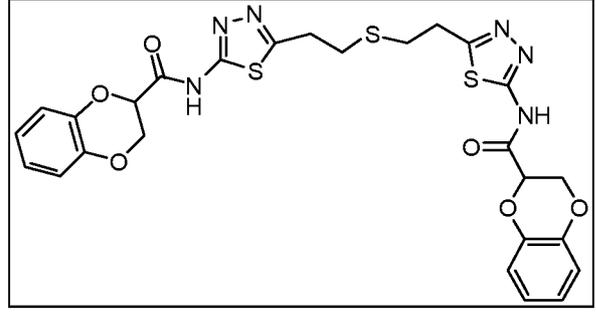
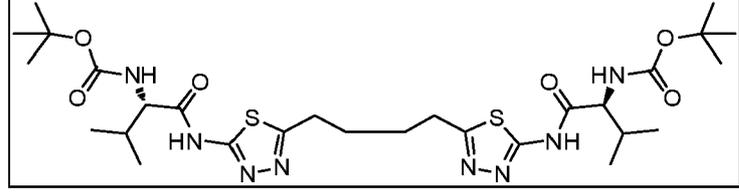
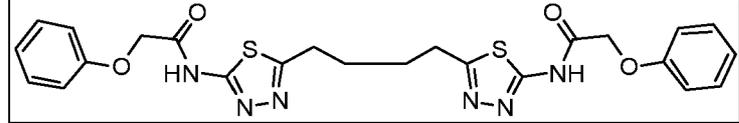
Соединение №	Структура
1	
2	

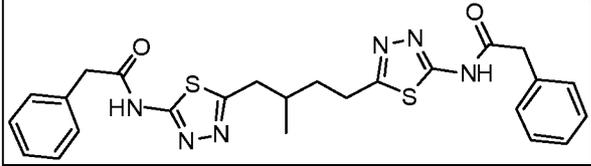
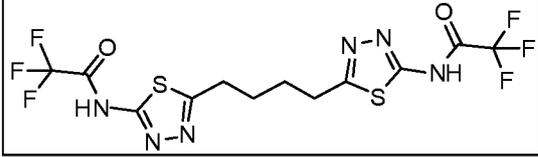
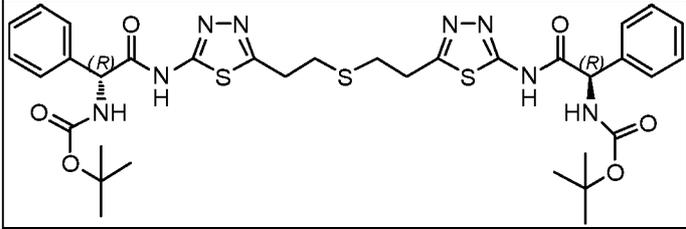
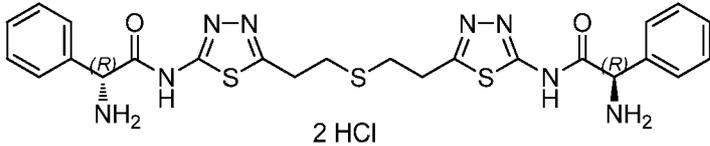
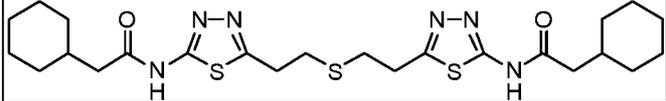
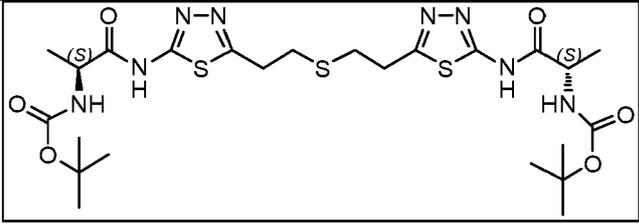
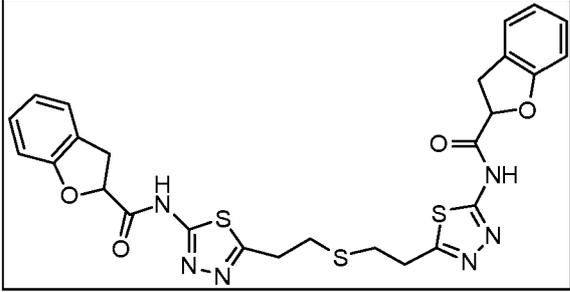
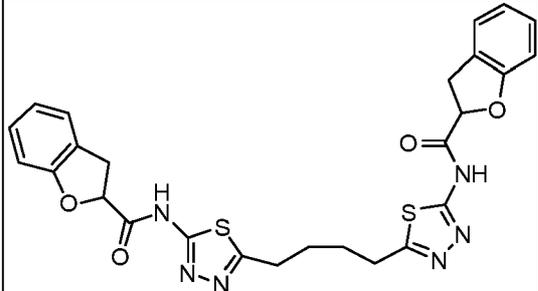
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

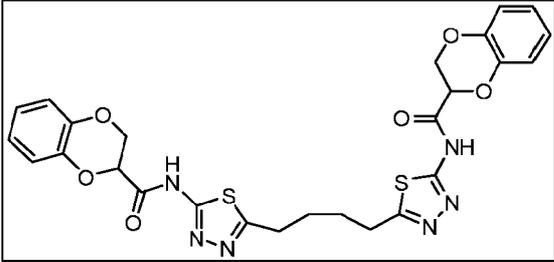
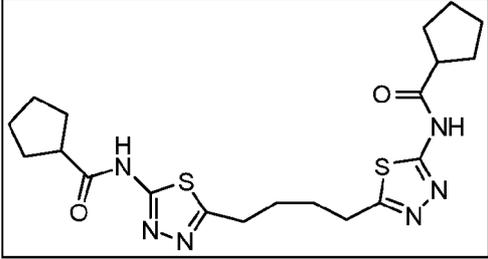
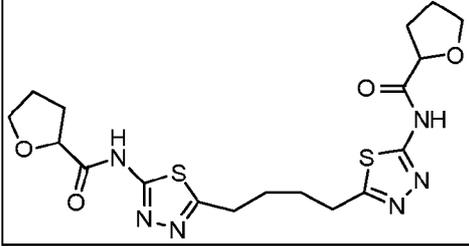
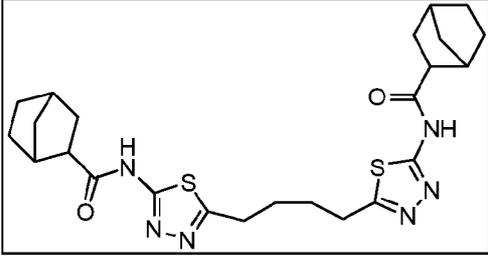
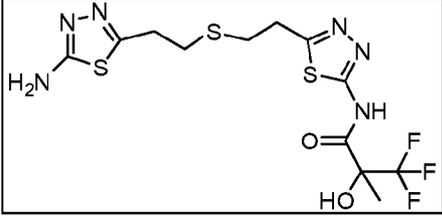
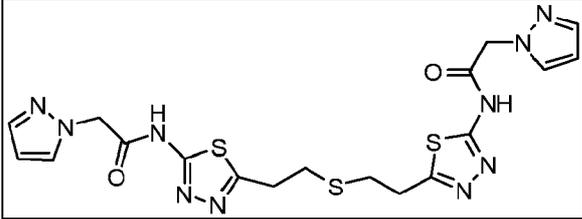
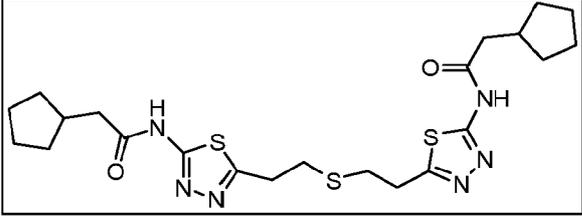
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

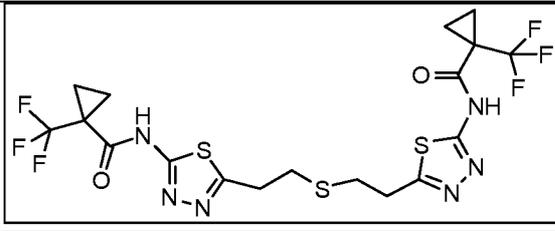
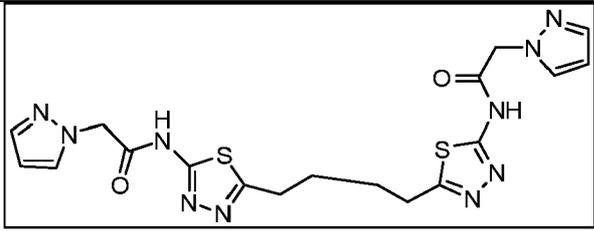
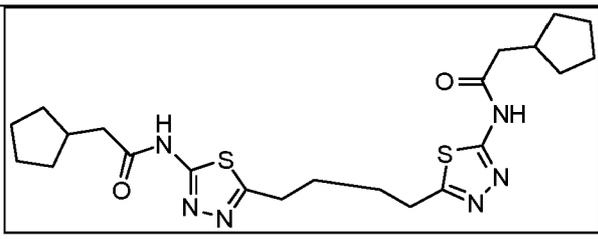
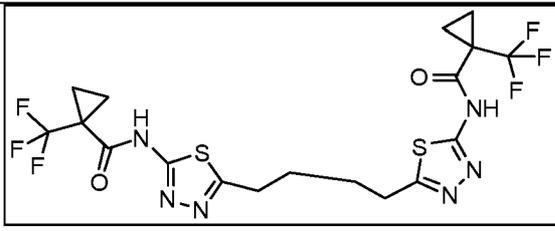
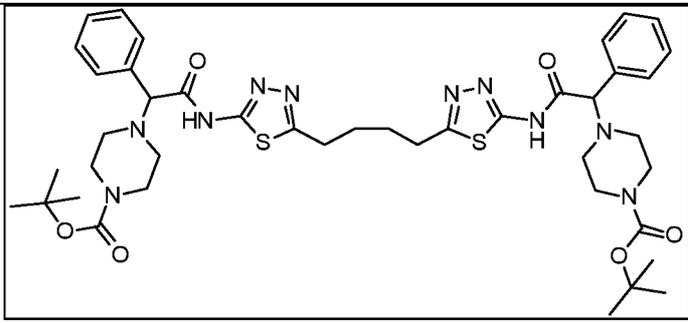
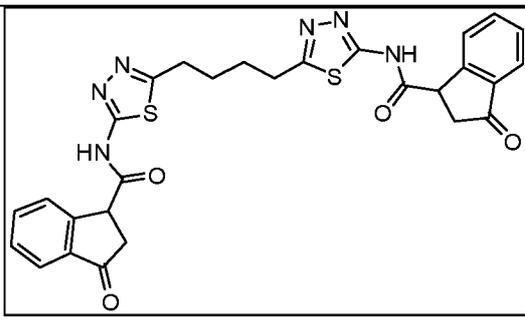
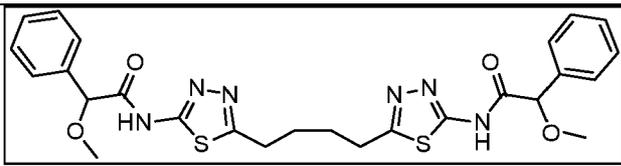
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

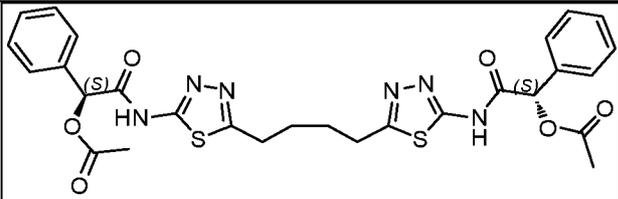
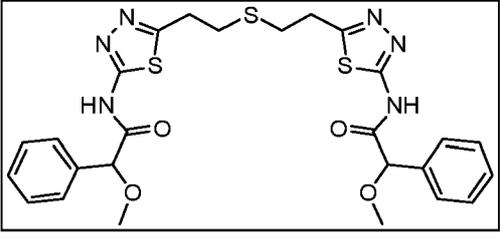
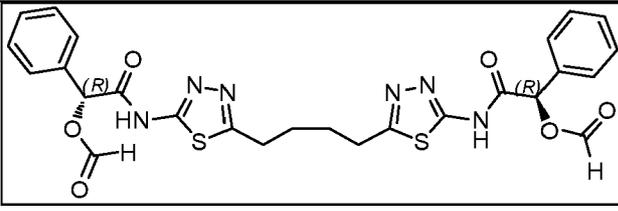
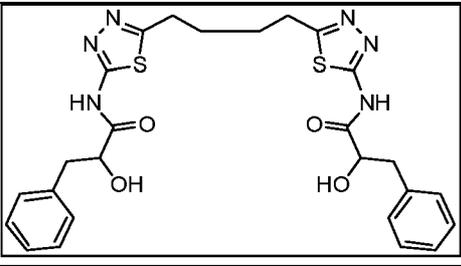
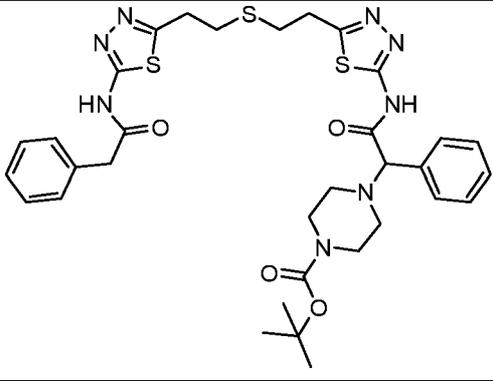
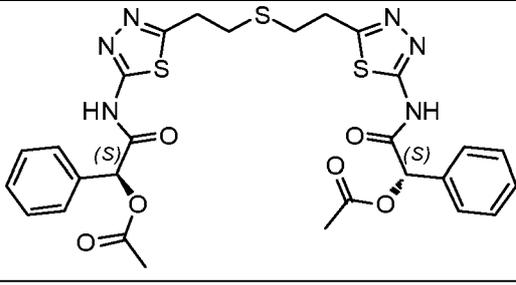
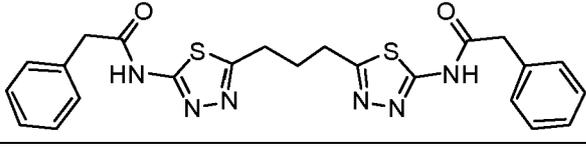
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		

37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

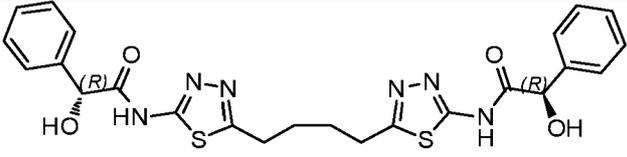
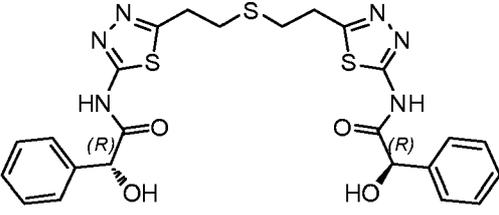
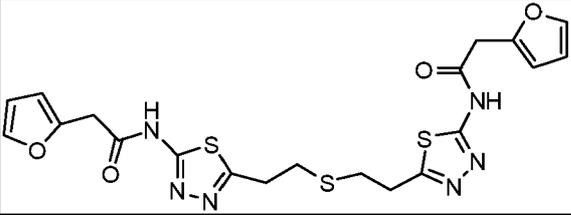
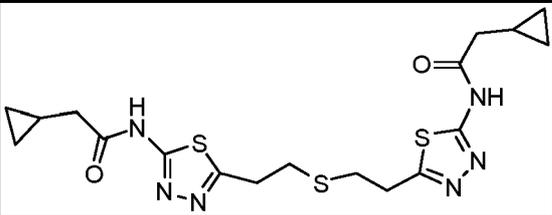
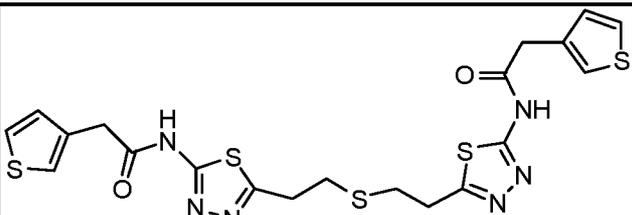
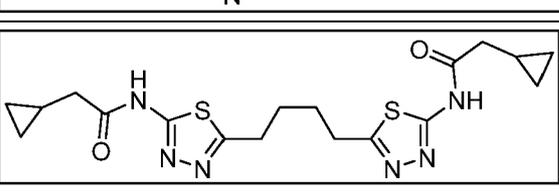
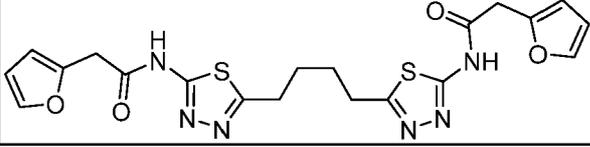
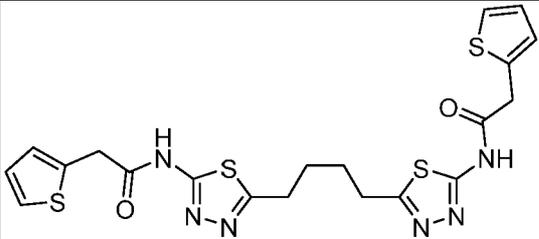
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

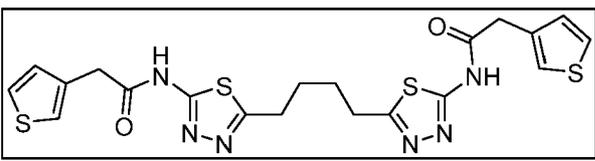
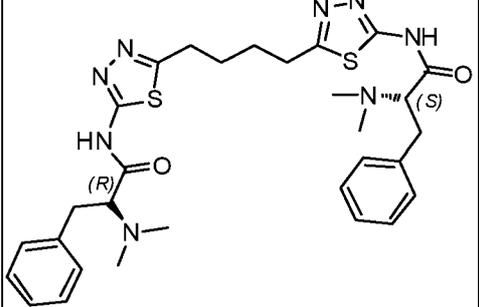
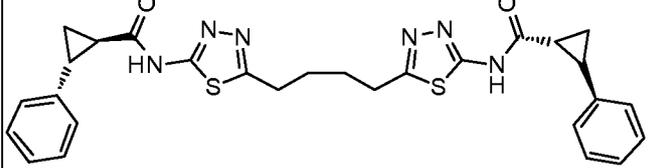
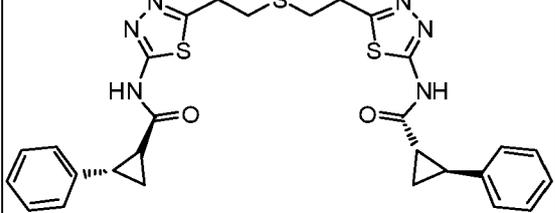
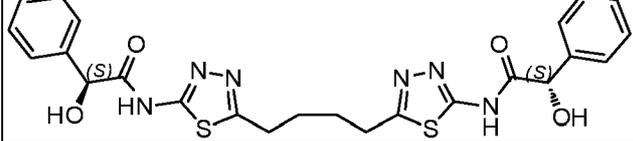
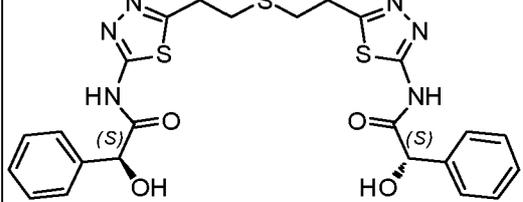
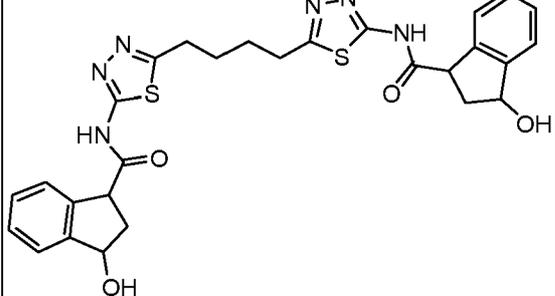
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	

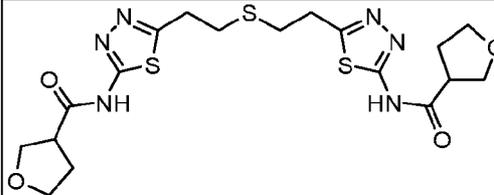
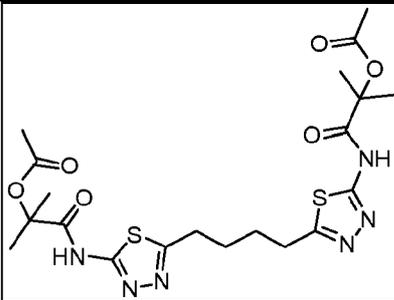
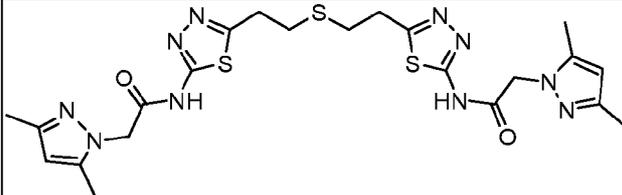
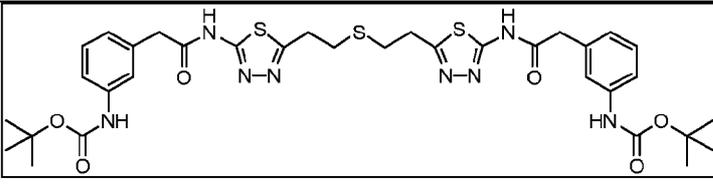
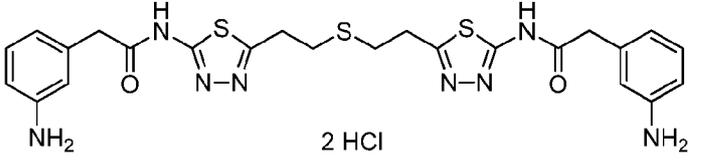
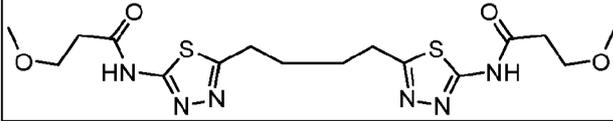
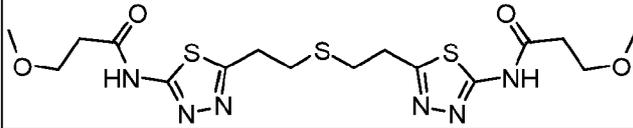
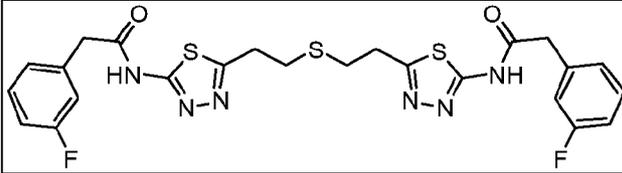
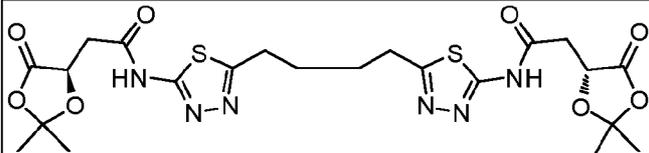
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

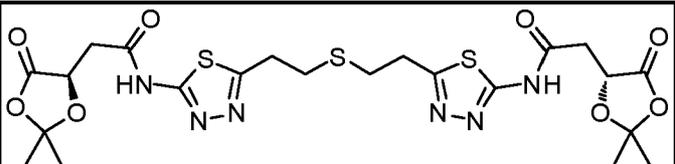
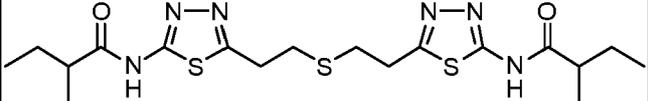
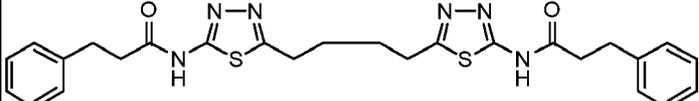
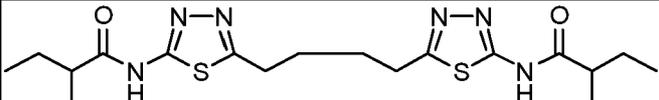
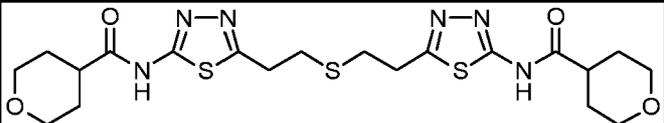
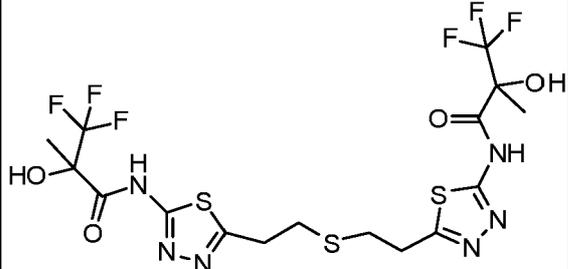
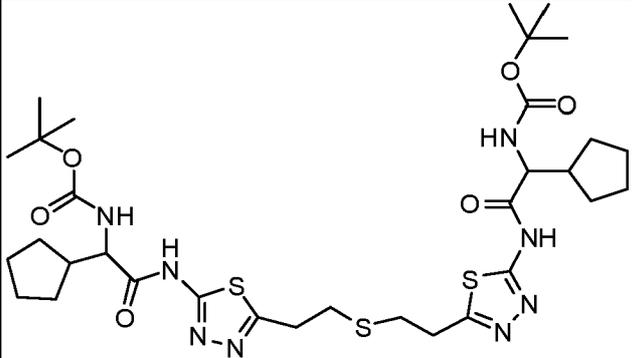
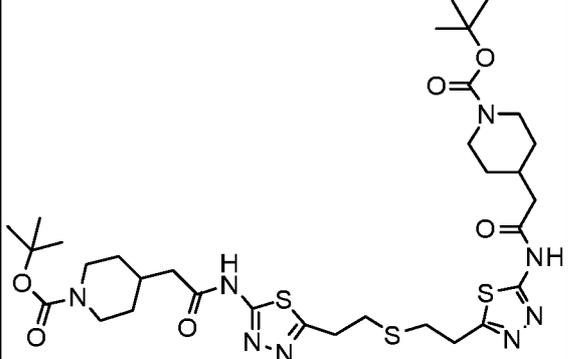
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

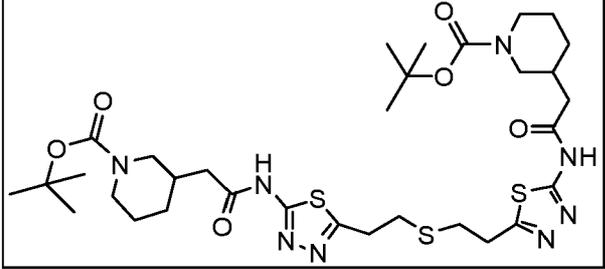
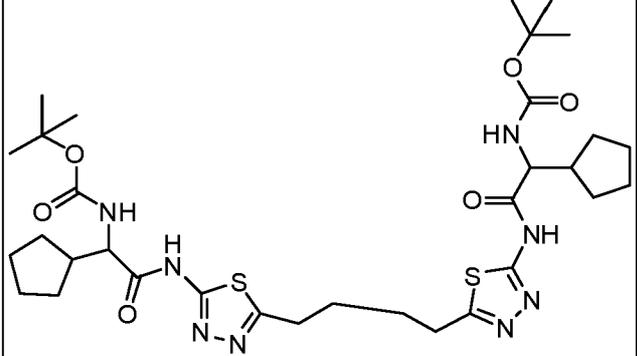
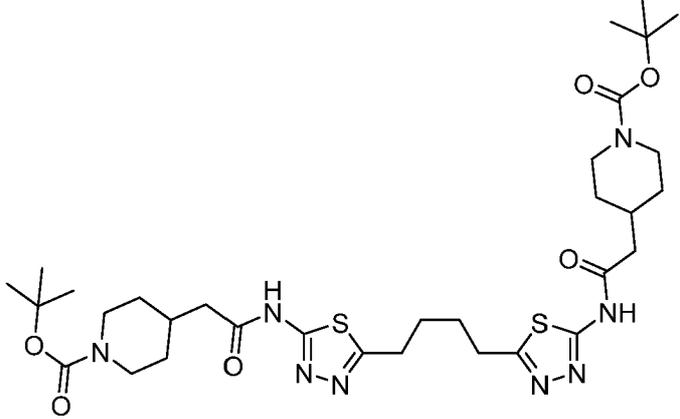
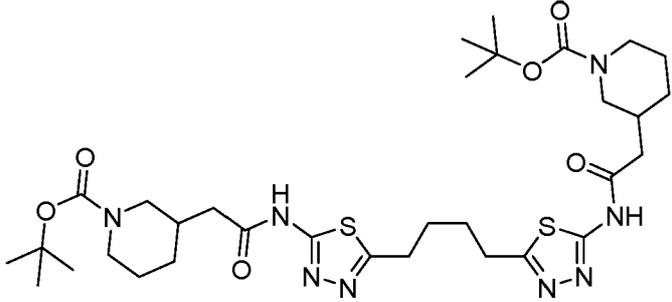
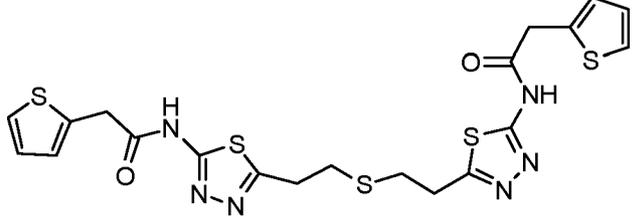
73	<p>2 TFA</p>
74	<p>2 HCl</p>
75	
76	
77	<p>2 HCl</p>
78	<p>HCl</p>
79	<p>2 HCl</p>

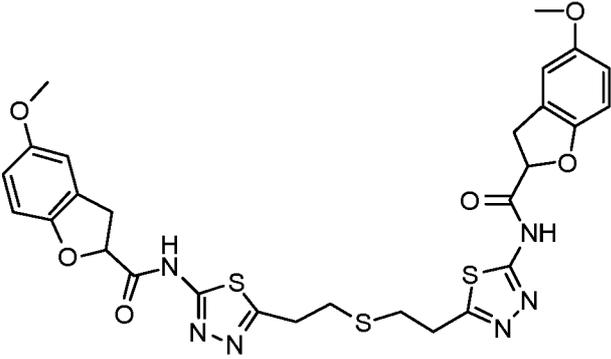
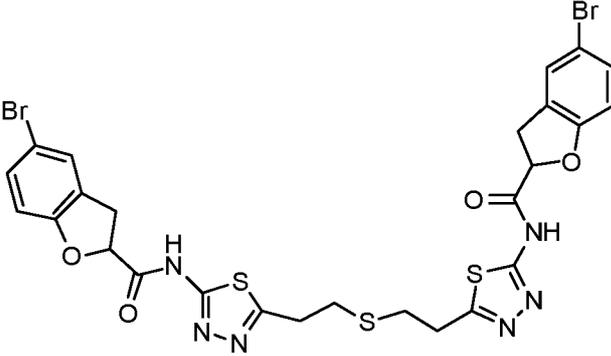
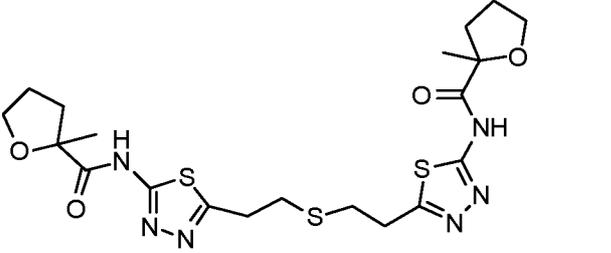
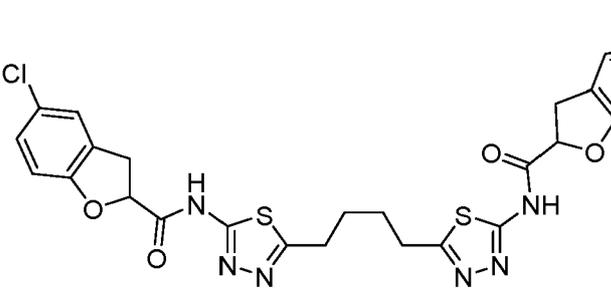
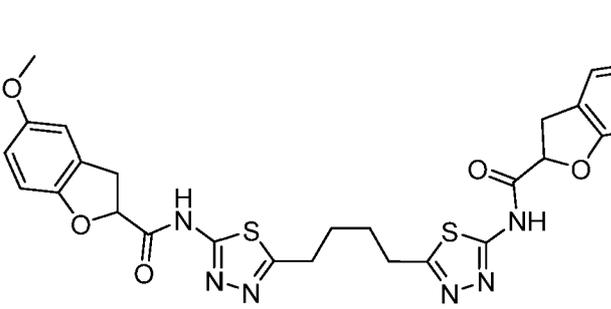
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

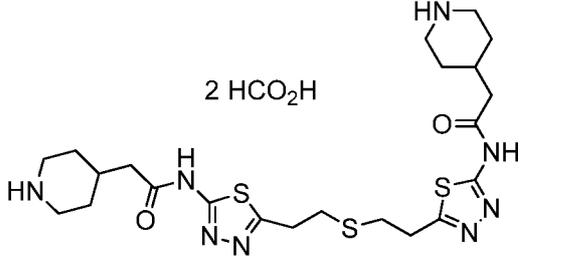
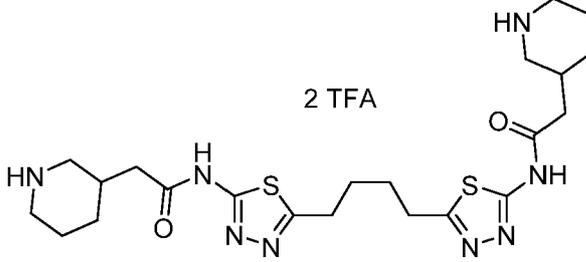
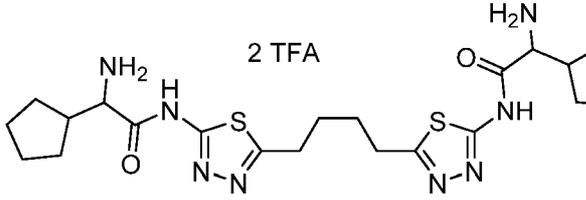
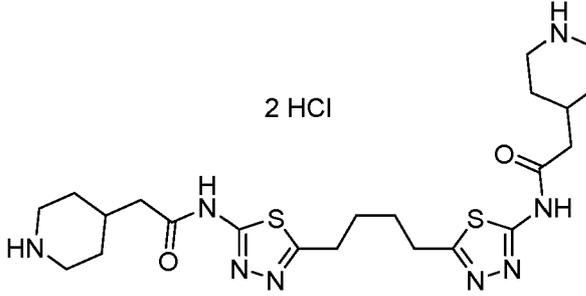
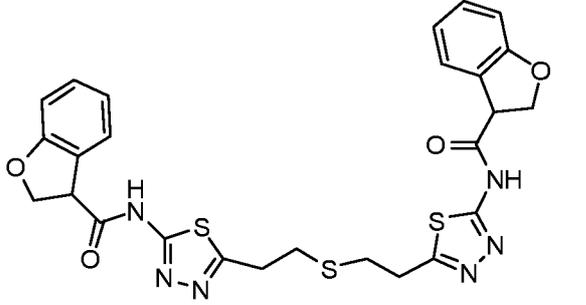
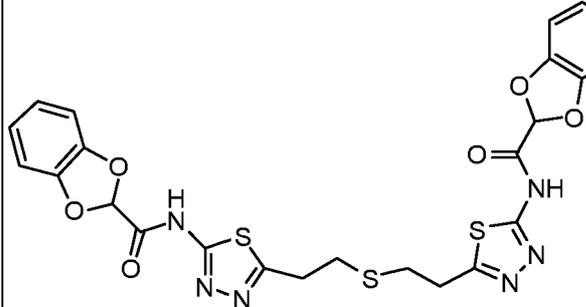
95	
96	
97	
98	
99	 <p style="text-align: center;">2 HCl</p>
100	
101	
102	
103	

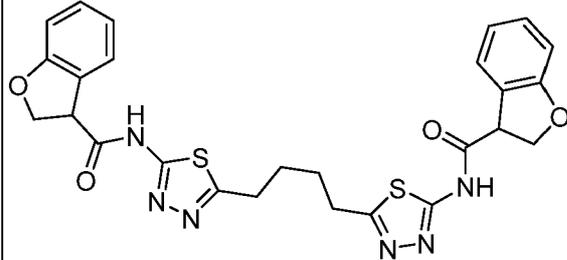
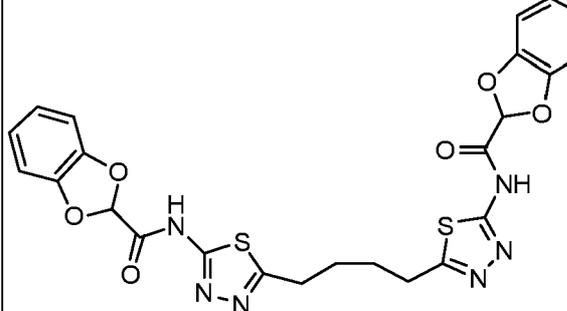
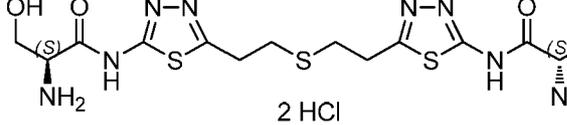
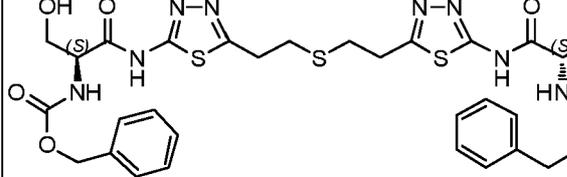
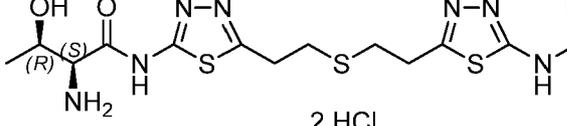
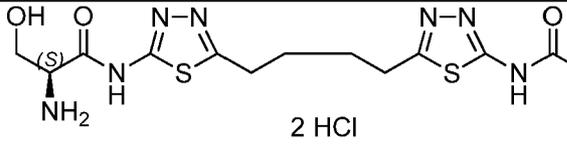
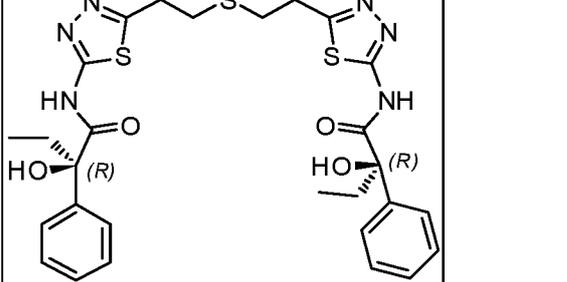
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	

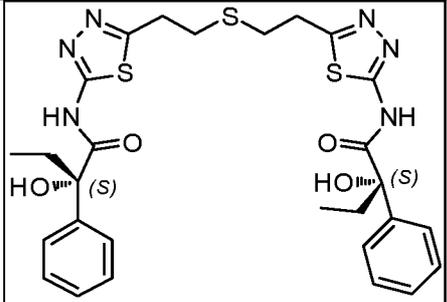
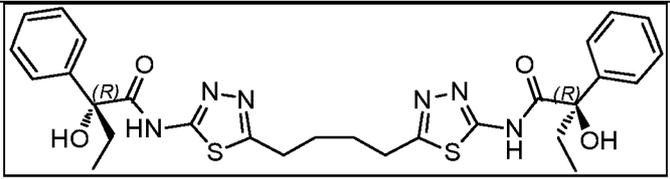
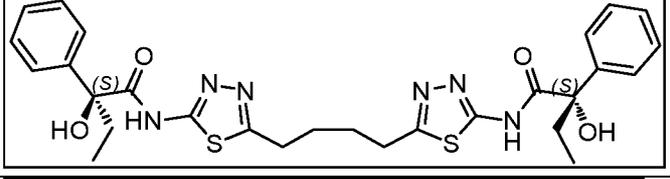
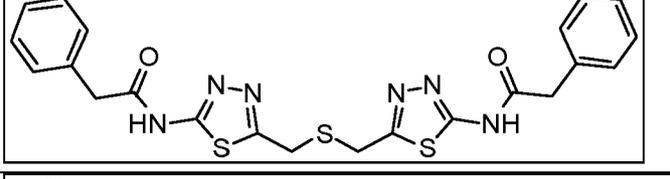
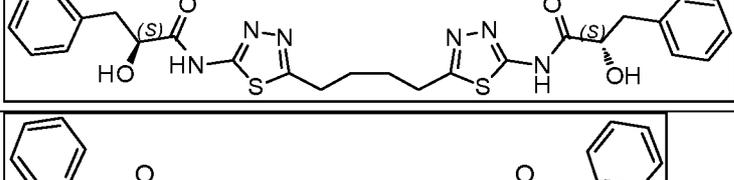
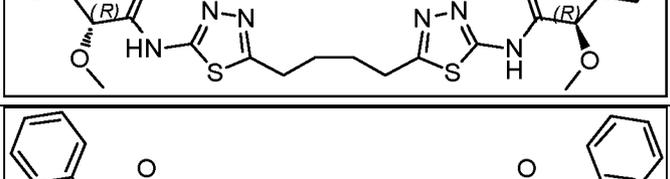
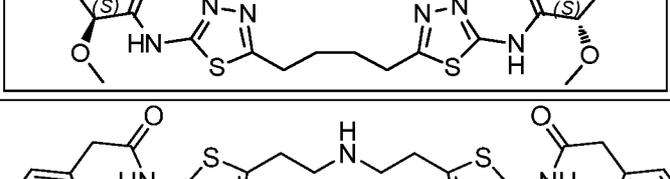
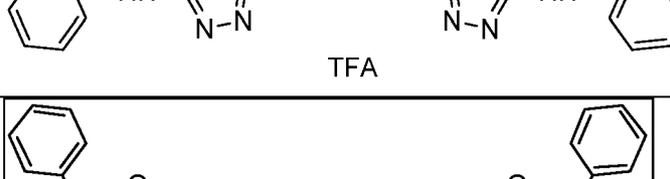
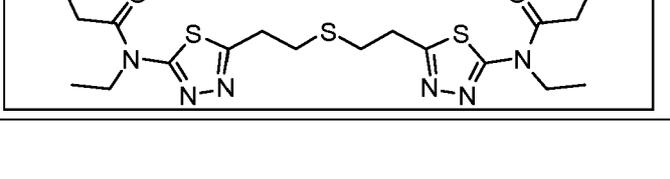
112	
113	
114	
115	
116	

117	
118	
119	
120	
121	

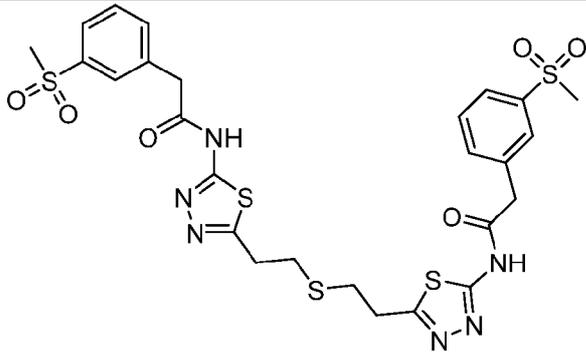
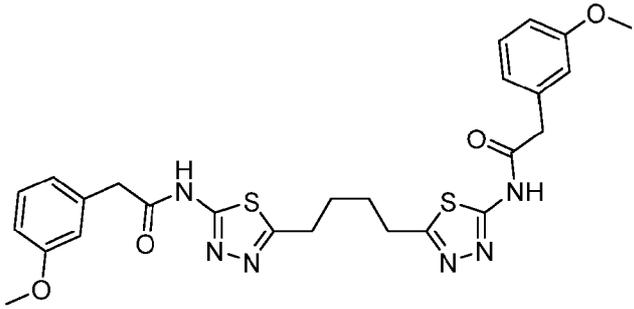
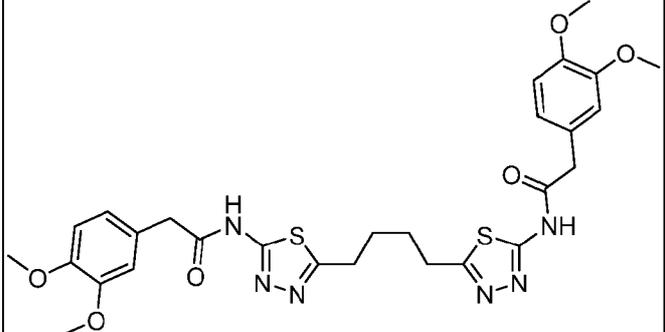
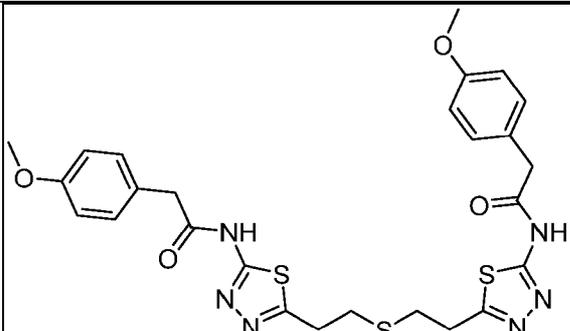
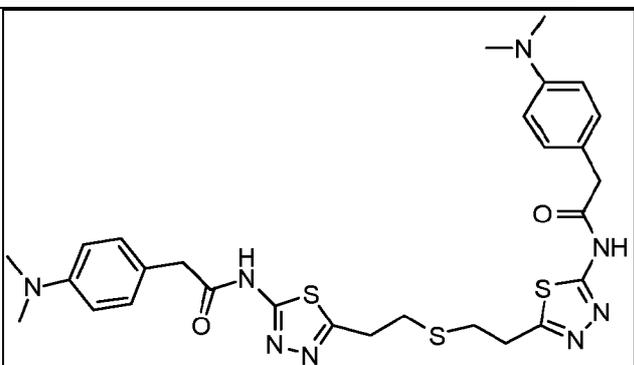
122	<p>Chemical structure 122: A symmetrical molecule with two 4-bromophenyl groups. Each phenyl ring is connected to a furan ring, which is further linked to a carbonyl group. The carbonyl groups are connected to a central chain consisting of two 1,2,4-triazole rings linked by a sulfur atom and a four-carbon alkyl chain.</p>
123	<p>Chemical structure 123: A symmetrical molecule with two 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane rings. Each ring is connected to a carbonyl group, which is further linked to a 1,2,4-triazole ring. The two triazole rings are connected to a central chain consisting of a sulfur atom and a four-carbon alkyl chain.</p>
124	<p>Chemical structure 124: A symmetrical molecule with two piperidine rings. Each piperidine ring is connected to a carbonyl group, which is further linked to a 1,2,4-triazole ring. The two triazole rings are connected to a central chain consisting of a sulfur atom and a four-carbon alkyl chain. The structure is labeled "2 TFA".</p>
125	<p>Chemical structure 125: A symmetrical molecule with two cyclopentane rings. Each cyclopentane ring is connected to a carbonyl group, which is further linked to a 1,2,4-triazole ring. The two triazole rings are connected to a central chain consisting of a sulfur atom and a four-carbon alkyl chain. The structure is labeled "2 TFA".</p>
126	<p>Chemical structure 126: A symmetrical molecule with two (R)-1-phenylethanol groups. Each ethanol group is connected to a carbonyl group, which is further linked to a 1,2,4-triazole ring. The two triazole rings are connected to a central chain consisting of a sulfur atom and a four-carbon alkyl chain.</p>
127	<p>Chemical structure 127: A symmetrical molecule with two (R)-1-phenylethanol groups. Each ethanol group is connected to a carbonyl group, which is further linked to a 1,2,4-triazole ring. The two triazole rings are connected to a central chain consisting of a sulfur atom and a four-carbon alkyl chain.</p>
128	<p>Chemical structure 128: A symmetrical molecule with two (R)-1-phenylethanol groups. Each ethanol group is connected to a carbonyl group, which is further linked to a 1,2,4-triazole ring. The two triazole rings are connected to a central chain consisting of a sulfur atom and a four-carbon alkyl chain.</p>

129	<p>2 HCO₂H</p> 
130	<p>2 TFA</p> 
131	<p>2 TFA</p> 
132	<p>2 HCl</p> 
133	
134	

135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

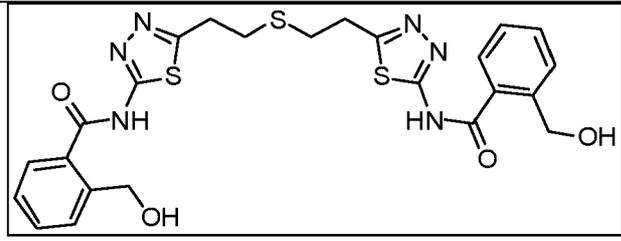
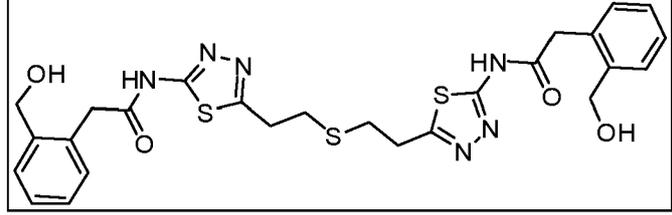
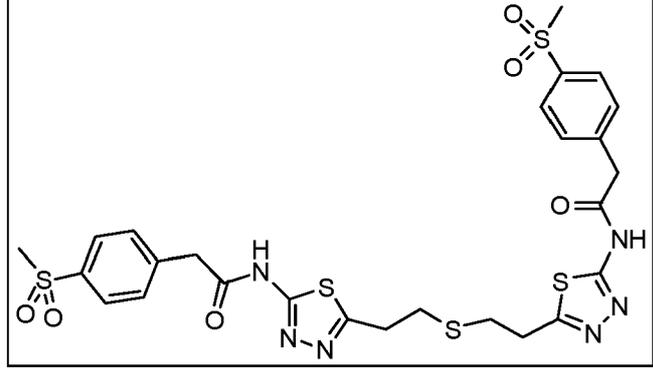
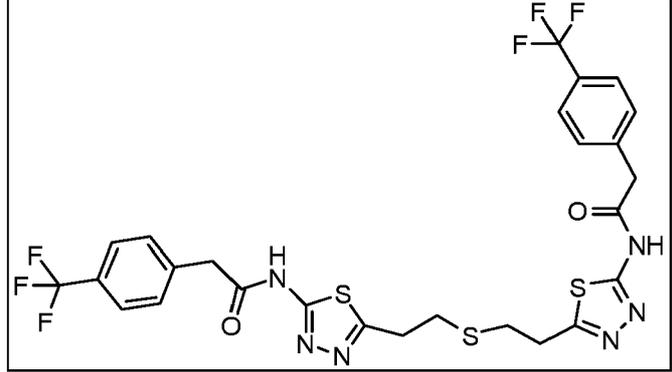
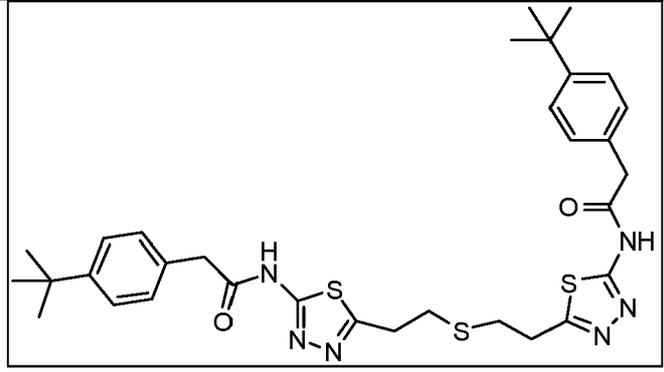
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	

151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	

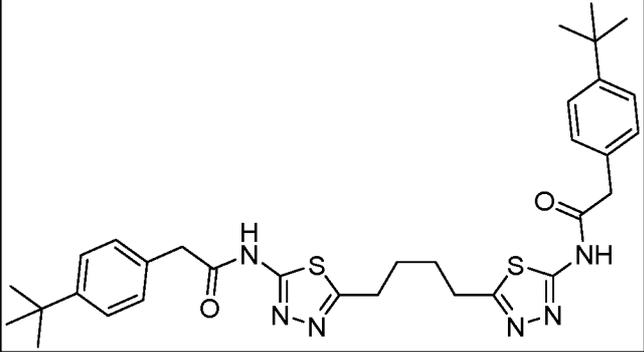
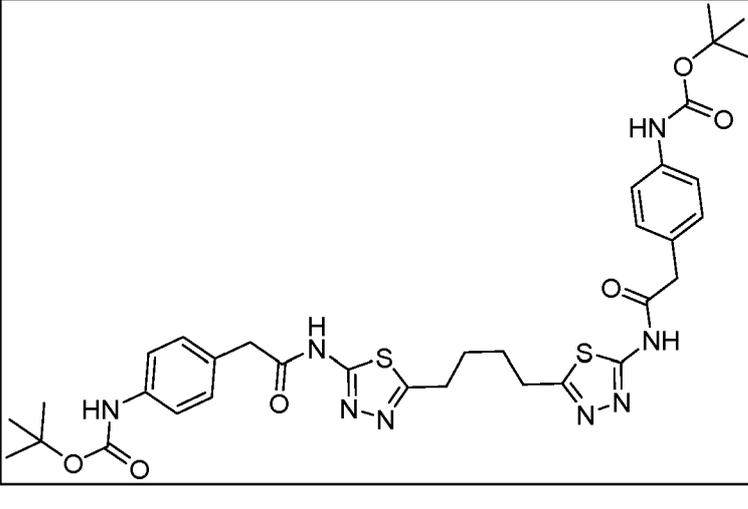
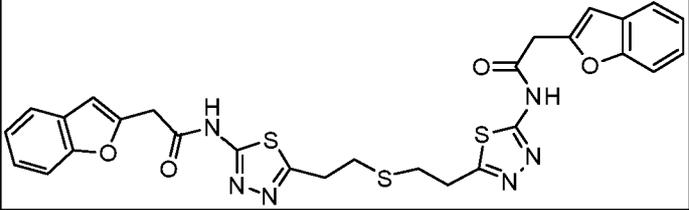
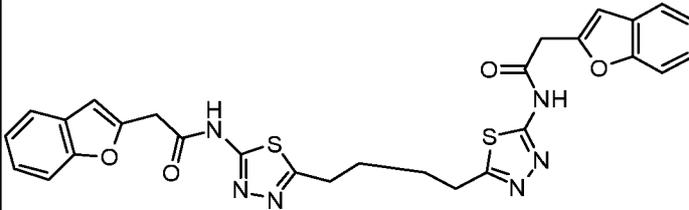
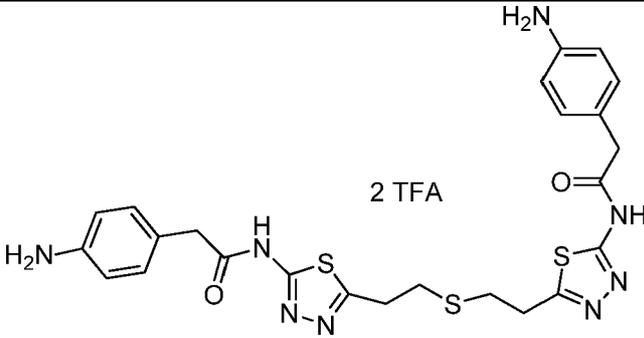
158	 <chem>Cs1ccc(cc1)CCNC(=O)Nc2ncnc(s2)CCSCC3SC(=N)N=C3NC(=O)Cc4ccc(cc4)S(=O)(=O)C</chem>
159	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CCNC(=O)Nc2ncnc(s2)CCSCC3SC(=N)N=C3NC(=O)Cc4ccc(OC)cc4</chem>
160	 <chem>COC1=CC(OC)=C(C=C1)CCNC(=O)Nc2ncnc(s2)CCSCC3SC(=N)N=C3NC(=O)Cc4cc(OC)c(OC)cc4</chem>
161	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CCNC(=O)Nc2ncnc(s2)CCSCC3SC(=N)N=C3NC(=O)Cc4ccc(OC)cc4</chem>
162	 <chem>CN(C)c1ccc(cc1)CCNC(=O)Nc2ncnc(s2)CCSCC3SC(=N)N=C3NC(=O)Cc4ccc(N(C)C)cc4</chem>

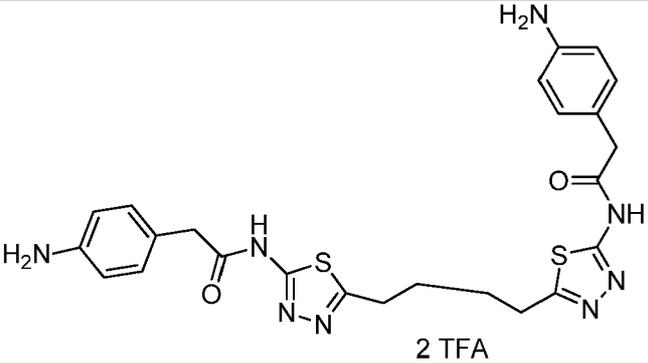
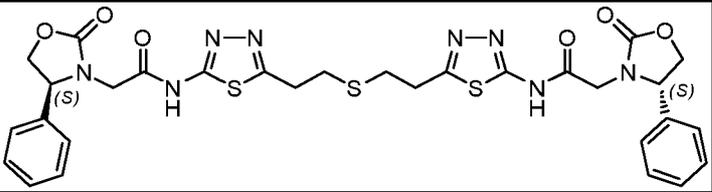
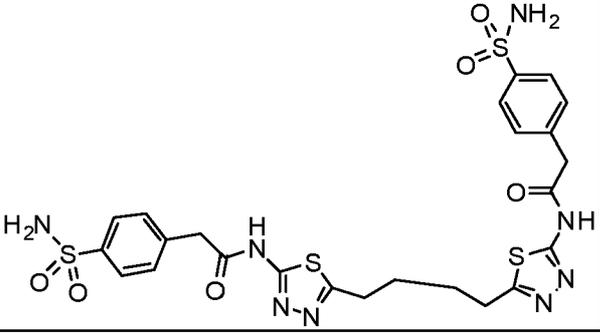
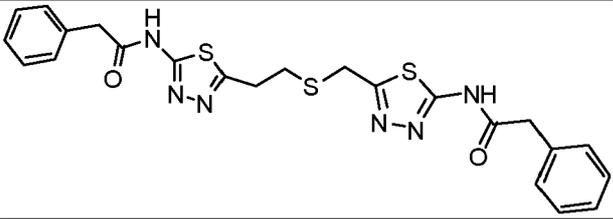
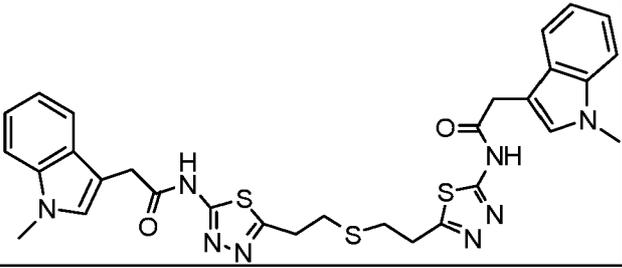
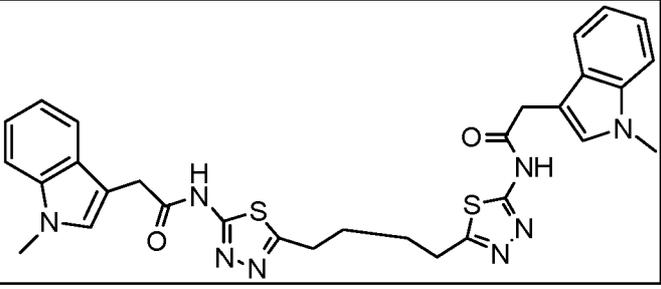
163	<chem>COc1ccc(cc1)CC(=O)Nc2ncnc2CCCCCC3=NC=NC=S3</chem>
164	<chem>CN(C)c1ccc(cc1)CC(=O)Nc2ncnc2CCCCCC3=NC=NC=S3</chem>
165	<chem>COCC(c1ccccc1)C(=O)Nc2ncnc2CCCCCC3=NC=NC=S3</chem>
166	<chem>C1CCN(C1)C(c2ccccc2)C(=O)Nc3ncnc3CCCCCC4=NC=NC=S4</chem>
167	<chem>C1CCN(C1)C(c2ccsc2)C(=O)Nc3ncnc3CCCCCC4=NC=NC=S4</chem>
168	<chem>C1CC1(c2ccccc2)C(=O)Nc3ncnc3CCCCCC4=NC=NC=S4</chem>
169	<chem>C1CC1(c2ccccc2)C(=O)Nc3ncnc3CCCCCC4=NC=NC=S4</chem>
170	<chem>OC(Cc1ccccc1)C(=O)Nc2ncnc2CCCCCC3=NC=NC=S3</chem>

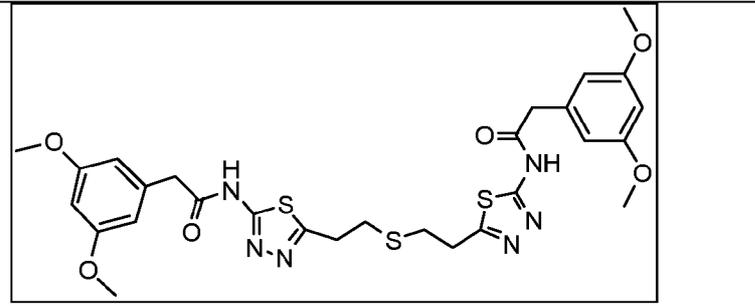
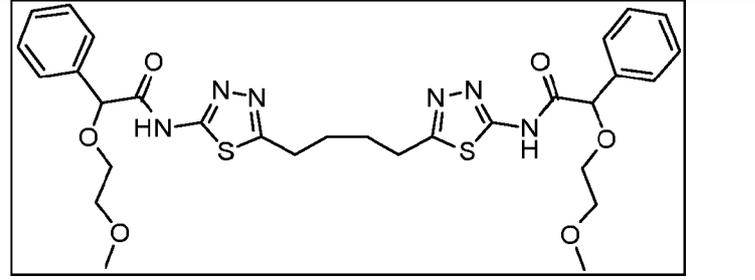
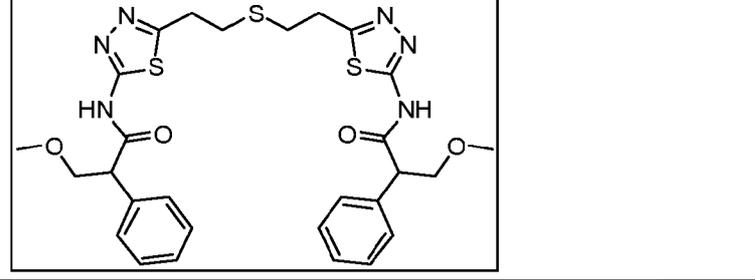
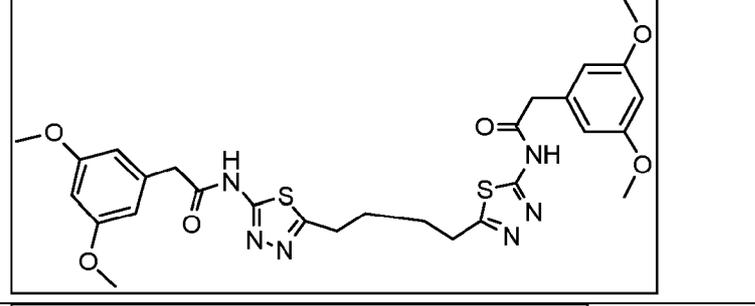
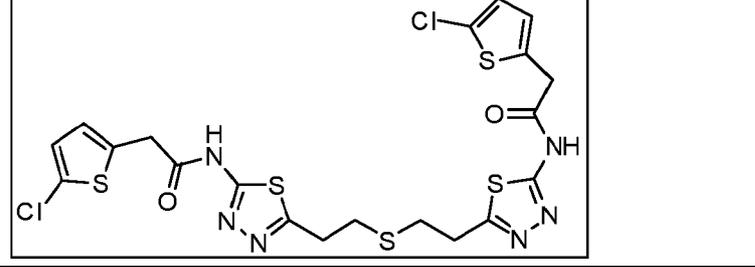
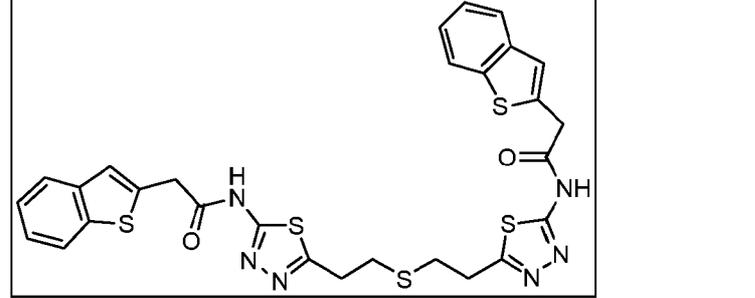
171	
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	

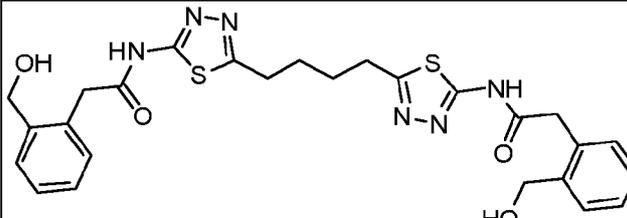
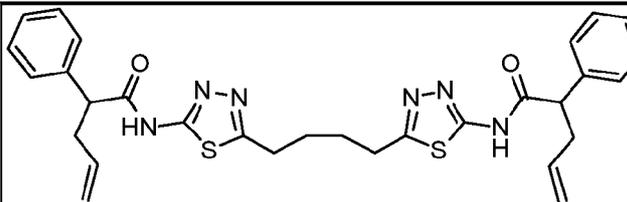
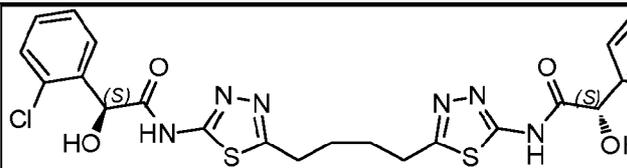
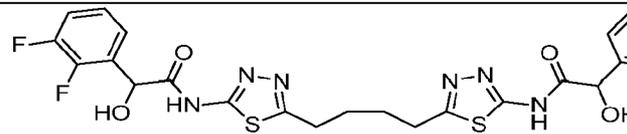
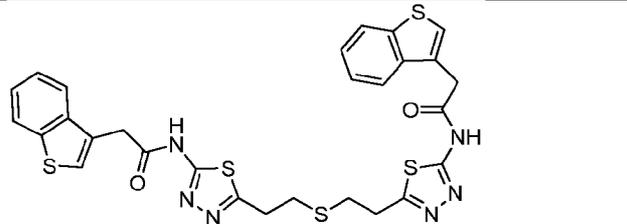
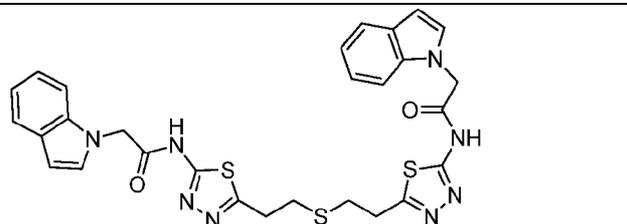
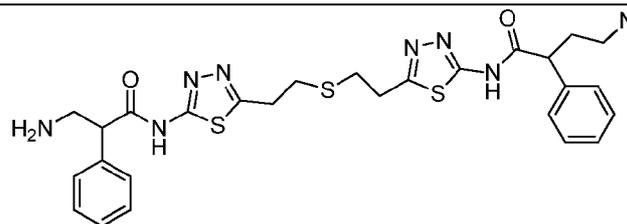
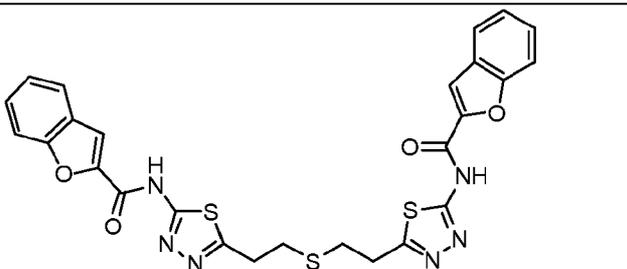
180	 <chem>OCC1=CC=C(C=C1)NC(=O)N2C=NC(S2)CCSCC3C=NC(S3)NC(=O)CC4=CC=C(C=C4)CO</chem>
181	 <chem>OCC1=CC=C(C=C1)NC(=O)N2C=NC(S2)CCSCC3C=NC(S3)NC(=O)CC4=CC=C(C=C4)CO</chem>
182	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc(cc1)CC(=O)N2C=NC(S2)CCSCC3C=NC(S3)NC(=O)CC4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)C</chem>
183	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(cc1)CC(=O)N2C=NC(S2)CCSCC3C=NC(S3)NC(=O)CC4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>
184	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)CC(=O)N2C=NC(S2)CCSCC3C=NC(S3)NC(=O)CC4=CC=C(C=C4)C(C)(C)C</chem>

185	
186	 2 HCl
187	 2 HCl
188	
189	
190	

191	
192	
193	
194	
195	

196	 <p>2 TFA</p>
197	
198	
199	
200	
201	

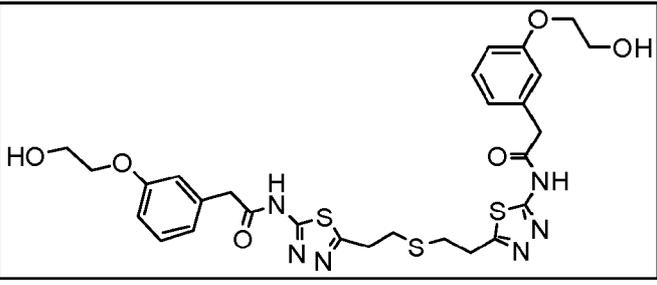
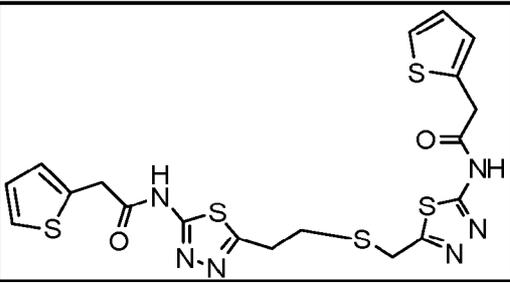
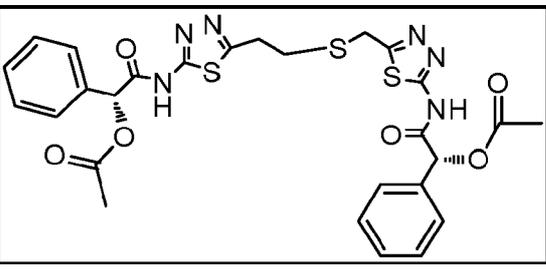
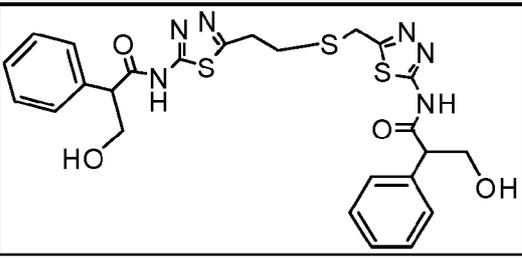
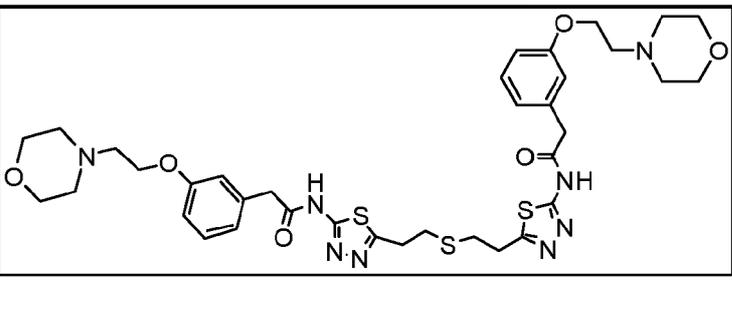
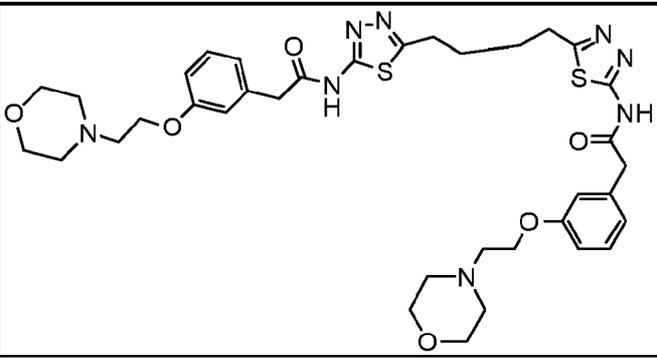
202	
203	
204	
205	
206	
207	

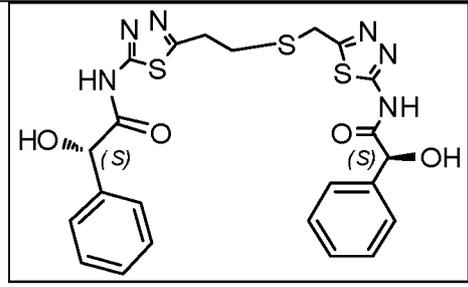
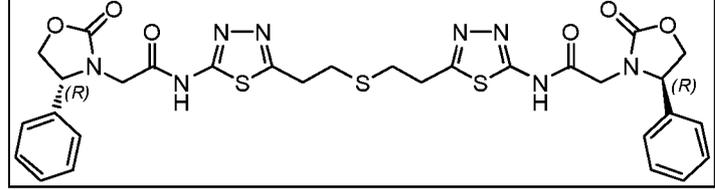
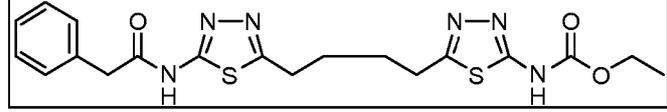
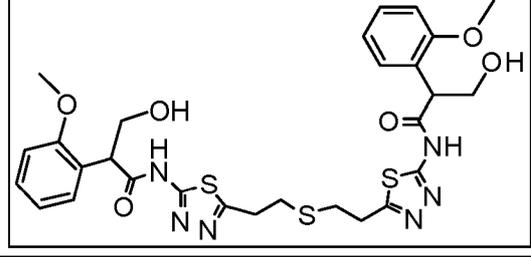
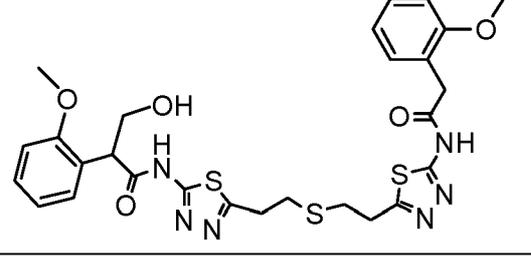
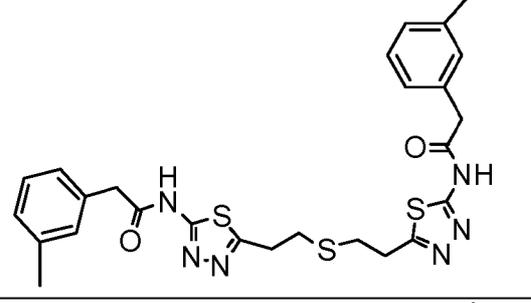
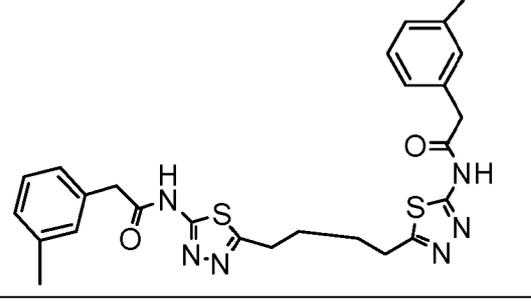
208	
209	
210	
211	
212	
213	
214	
215	

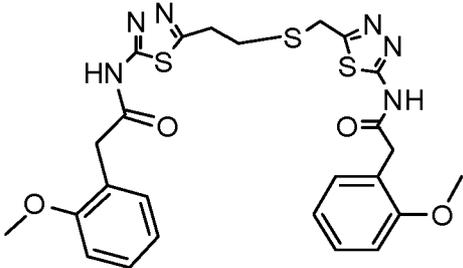
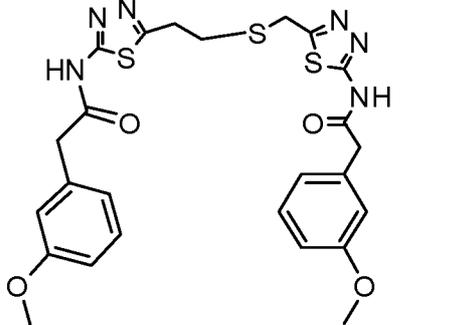
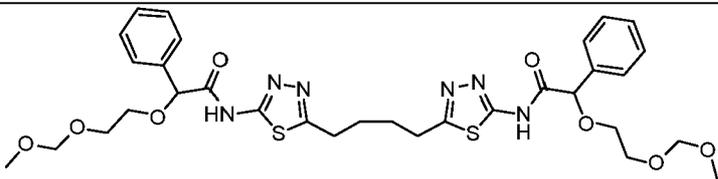
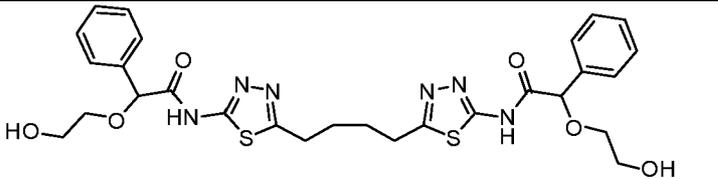
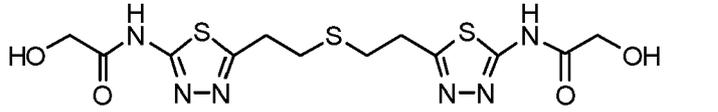
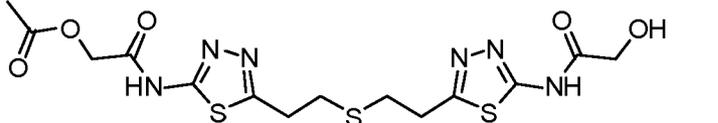
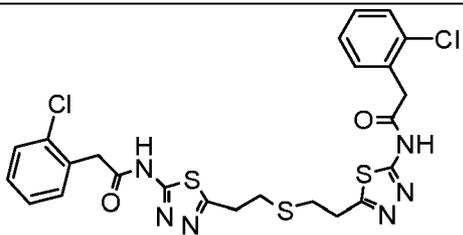
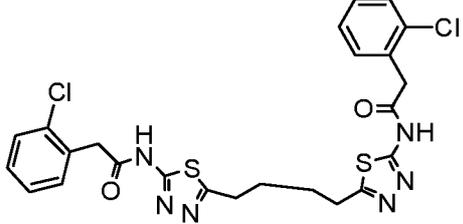
216	<p>Chemical structure 216: A bis-thiazole compound. It features a central 1,3,4-thiazole ring connected via a propyl chain to a sulfur atom, which is further connected via another propyl chain to a second 1,3,4-thiazole ring. Each thiazole ring is substituted with a 4-cyanobenzyl group (a benzene ring with a cyano group at the para position and a methylene group at the other para position).</p>
217	<p>Chemical structure 217: A bis-thiazole compound. It features a central 1,3,4-thiazole ring connected via a propyl chain to a sulfur atom, which is further connected via another propyl chain to a second 1,3,4-thiazole ring. The first thiazole ring is substituted with a sulfamoyl group (a benzene ring with a sulfamoyl group at the para position). The second thiazole ring is substituted with a sulfamoylbenzyl group (a benzene ring with a sulfamoyl group at the para position and a methylene group at the other para position).</p>
218	<p>Chemical structure 218: A bis-thiazole compound. It features a central 1,3,4-thiazole ring connected via a propyl chain to a sulfur atom, which is further connected via another propyl chain to a second 1,3,4-thiazole ring. Each thiazole ring is substituted with a benzofuran-2-ylmethyl group (a benzofuran ring system with a methylene group at the 2-position).</p>
219	<p>Chemical structure 219: A bis-thiazole compound. It features a central 1,3,4-thiazole ring connected via a propyl chain to a sulfur atom, which is further connected via another propyl chain to a second 1,3,4-thiazole ring. Each thiazole ring is substituted with a 3-methoxybenzyl group (a benzene ring with a methoxy group at the meta position and a methylene group at the other meta position).</p>
220	<p>Chemical structure 220: A bis-thiazole compound. It features a central 1,3,4-thiazole ring connected via a propyl chain to a sulfur atom, which is further connected via another propyl chain to a second 1,3,4-thiazole ring. Each thiazole ring is substituted with a benzoyl group (a benzene ring with a carbonyl group at the para position).</p>

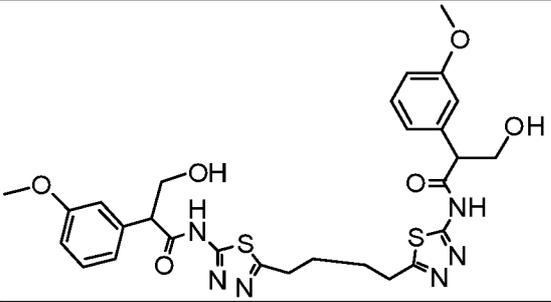
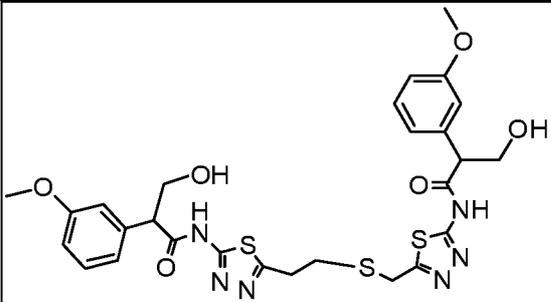
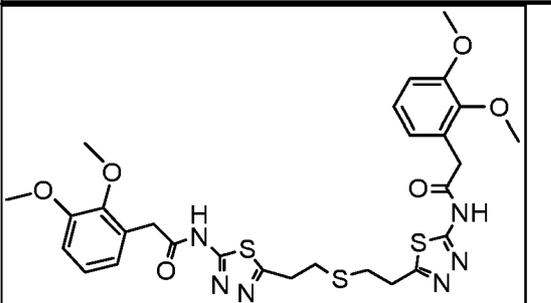
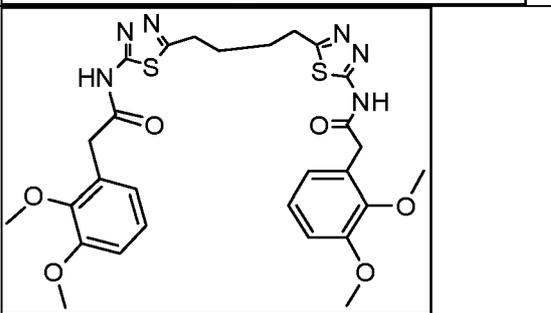
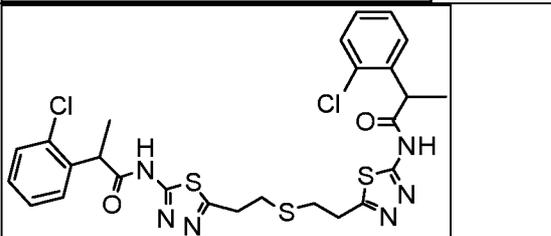
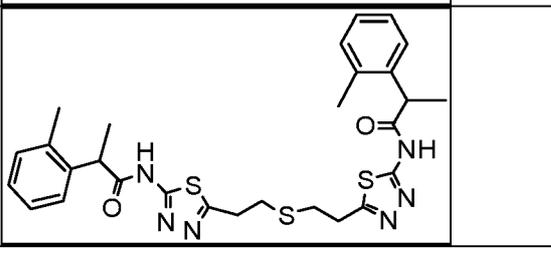
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	
228	

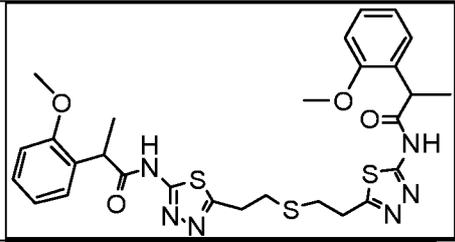
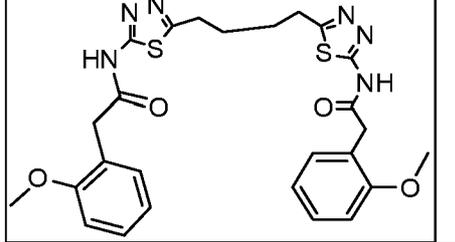
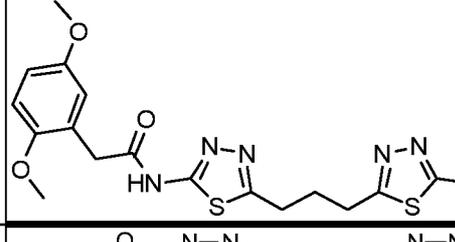
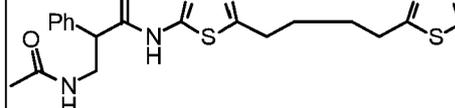
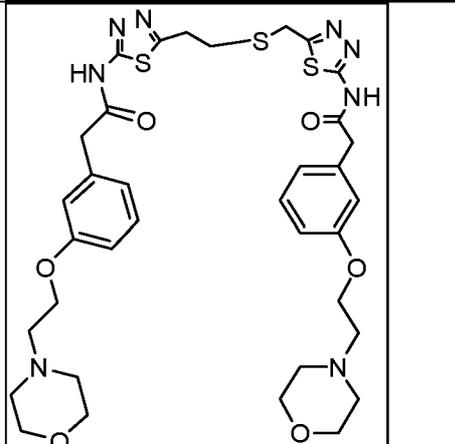
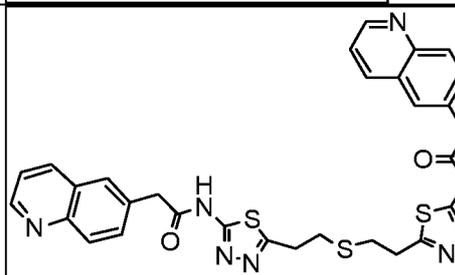
229	
230	
231	
232	
233	
234	
235	

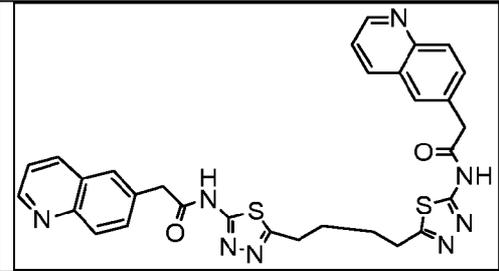
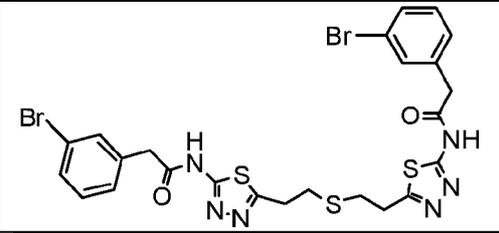
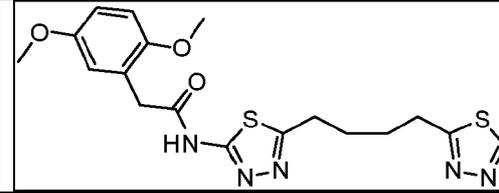
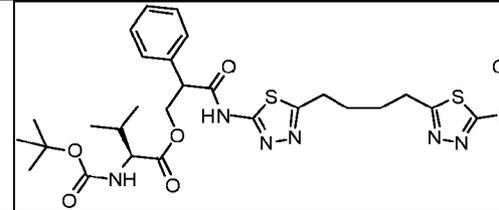
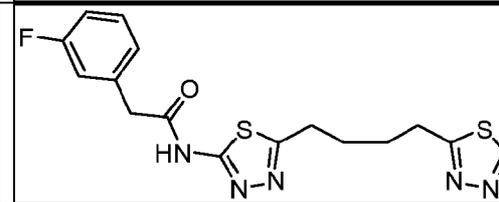
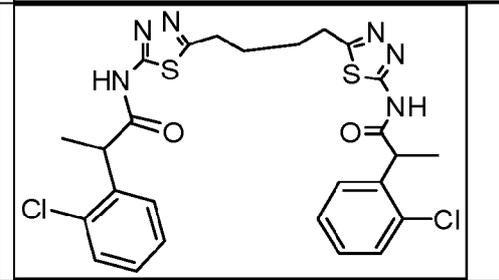
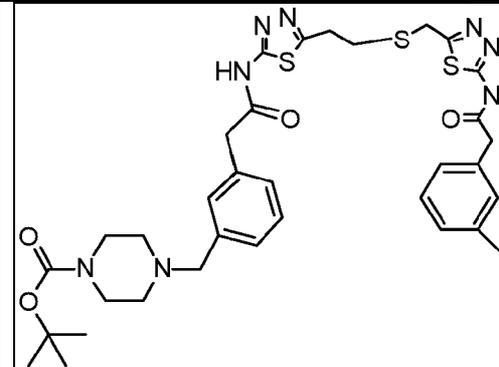
236	
237	
238	
239	
240	
241	

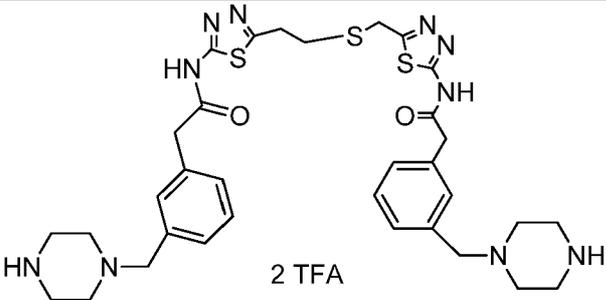
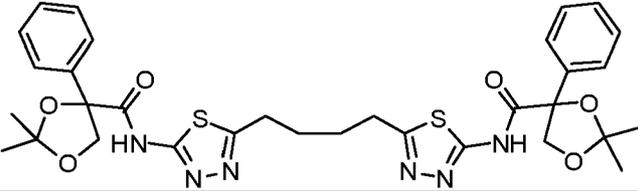
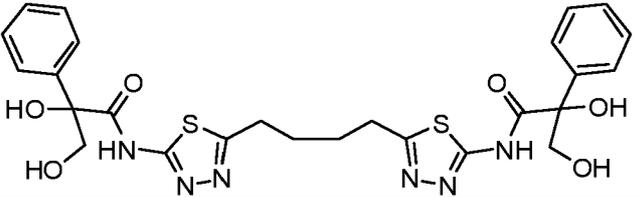
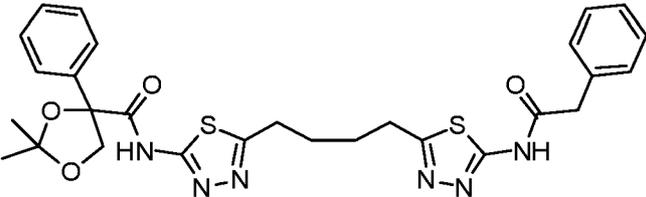
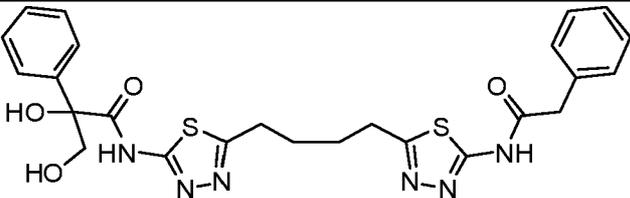
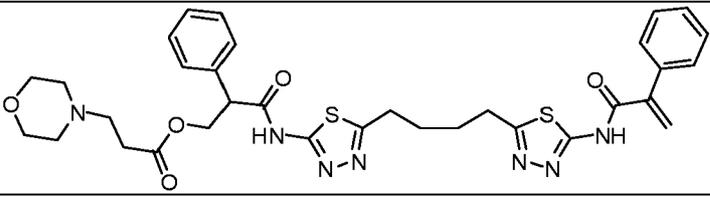
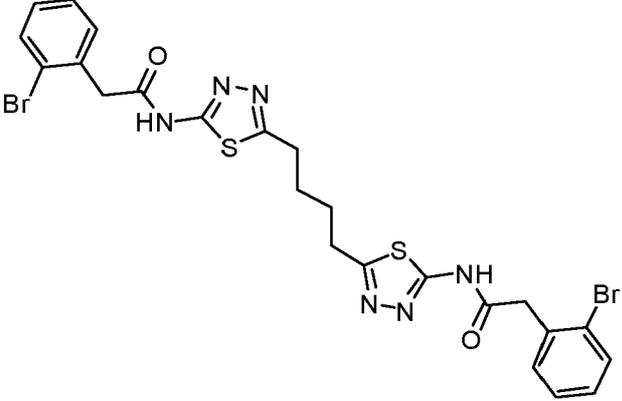
242	
243	
244	
245	
246	
247	
248	

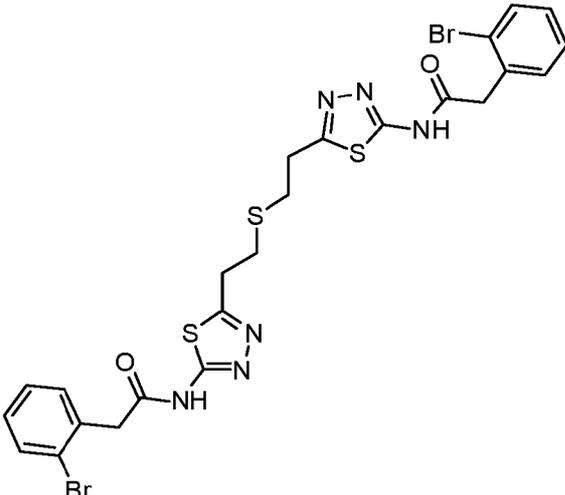
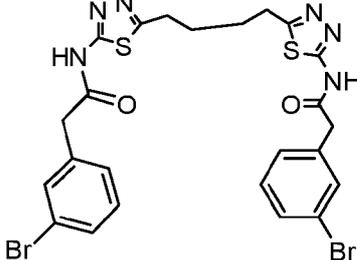
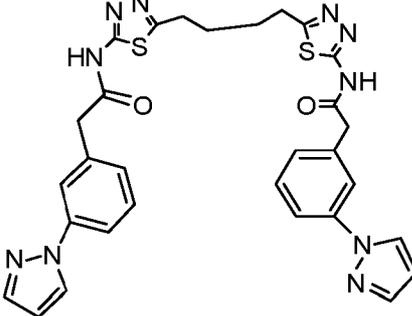
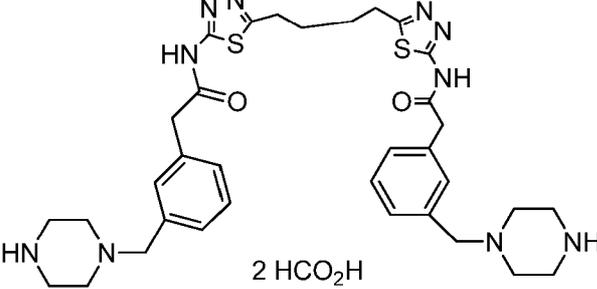
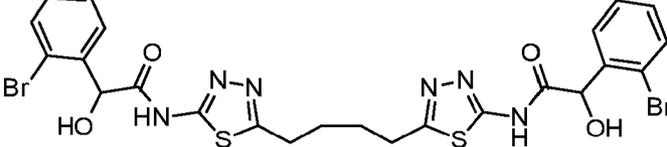
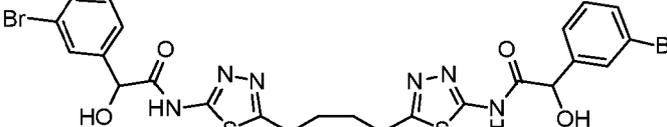
249	
250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	

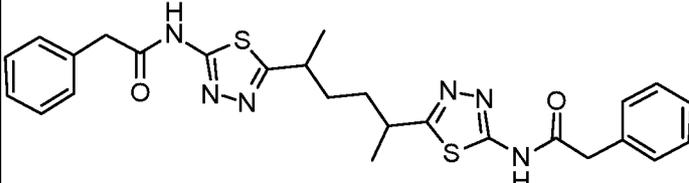
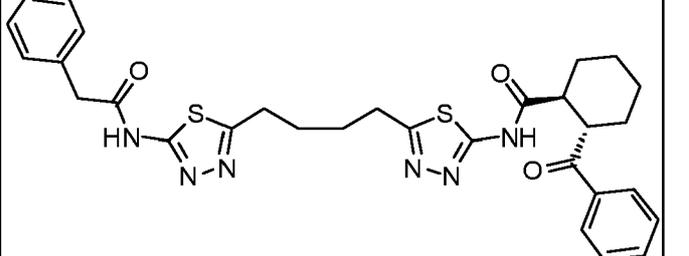
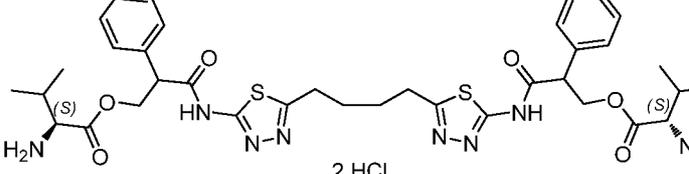
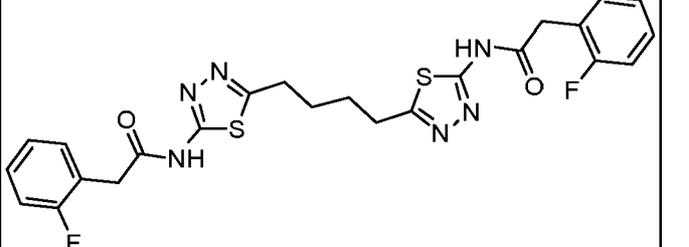
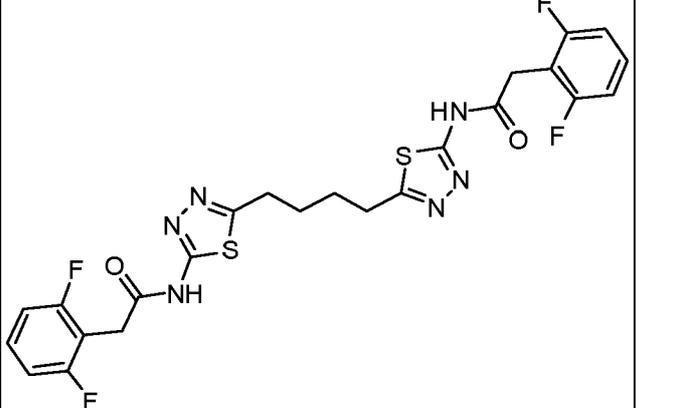
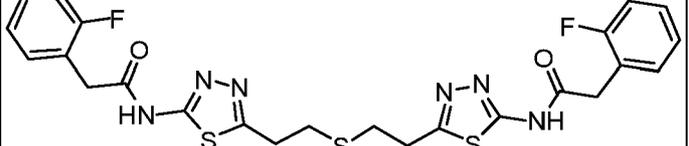
257	
258	
259	
260	
261	
262	

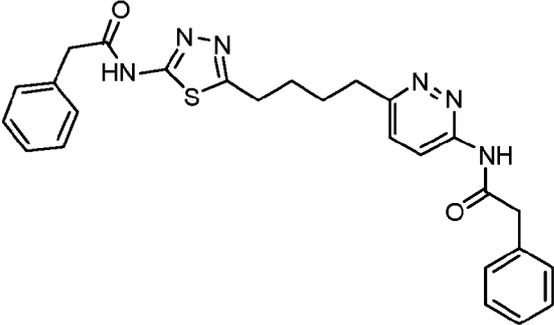
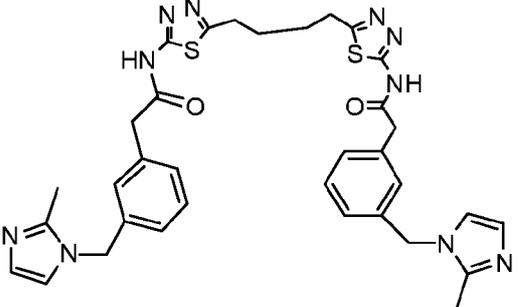
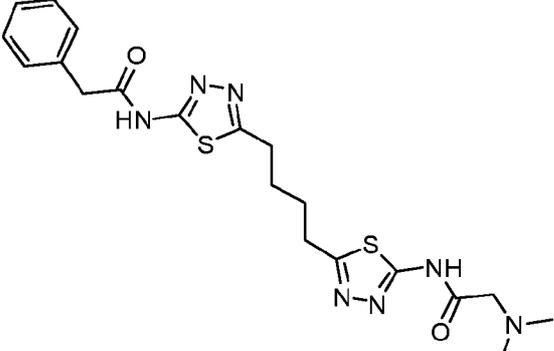
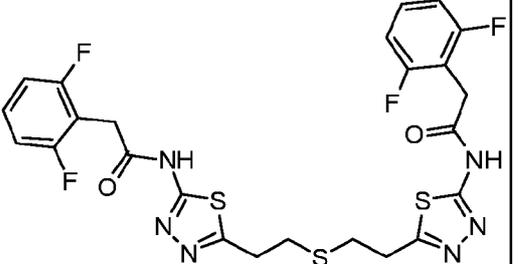
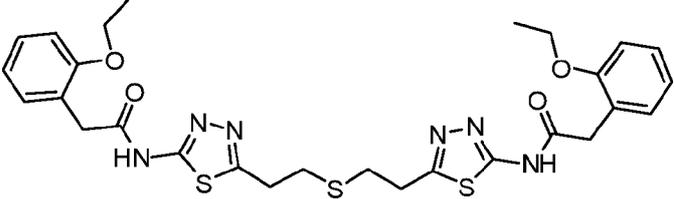
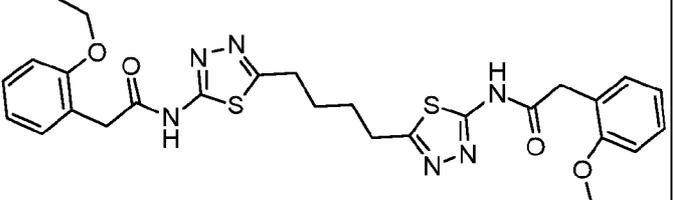
263		
264		
265		
266		
267		
268		

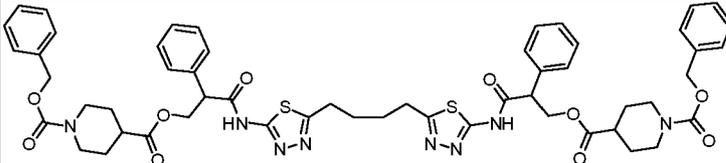
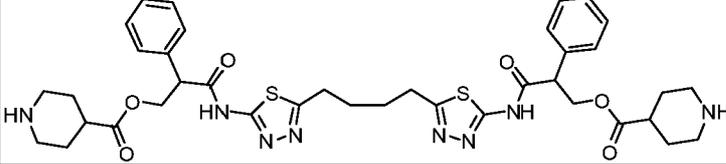
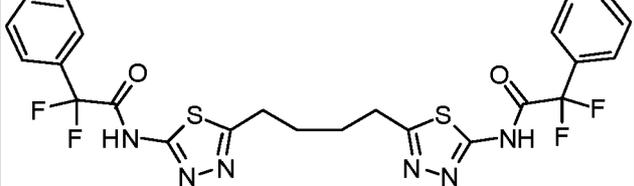
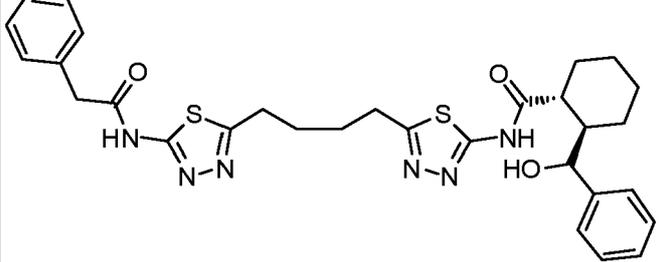
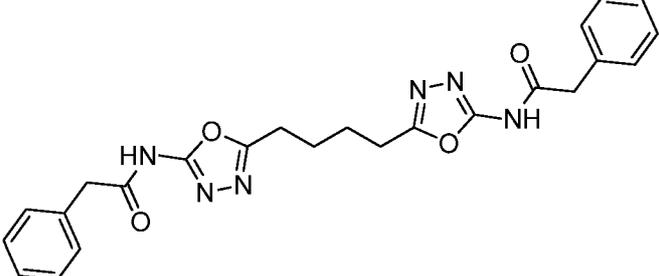
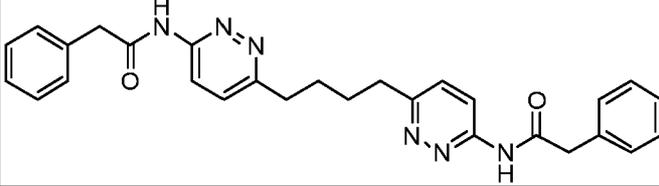
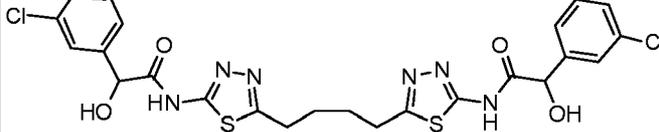
269		
270		
271		
272		
273		
274		
275		

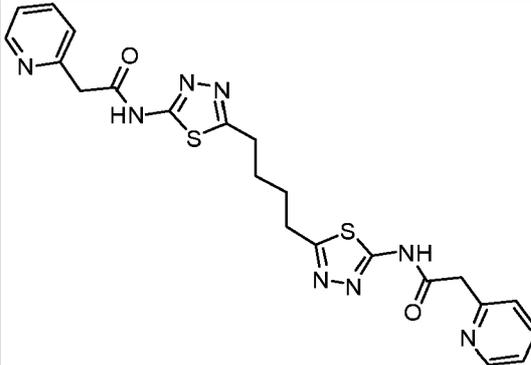
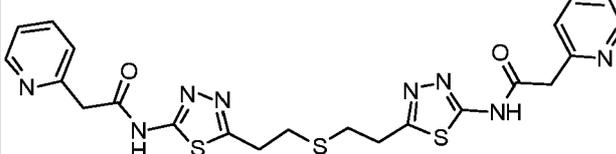
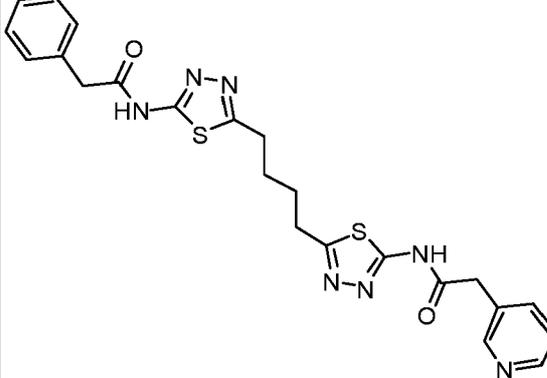
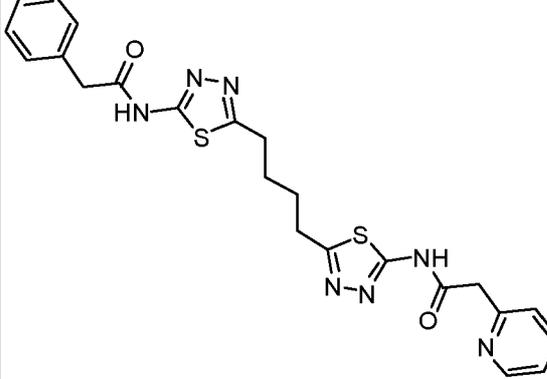
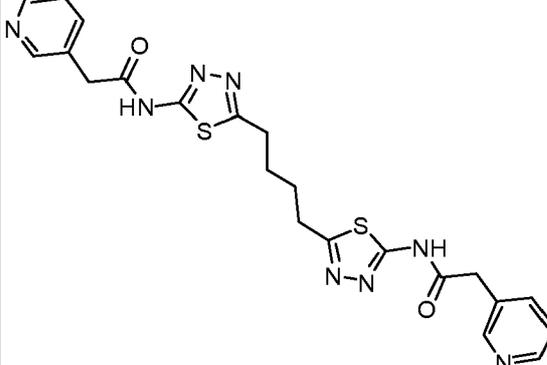
276	 <p>2 TFA</p>
277	
278	
279	
280	
281	
282	

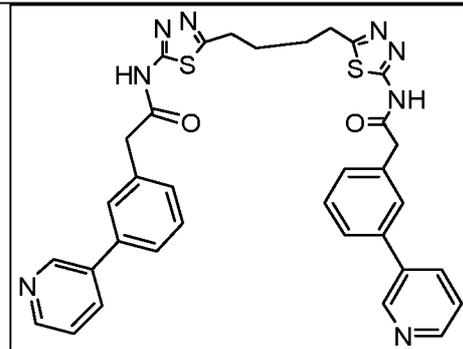
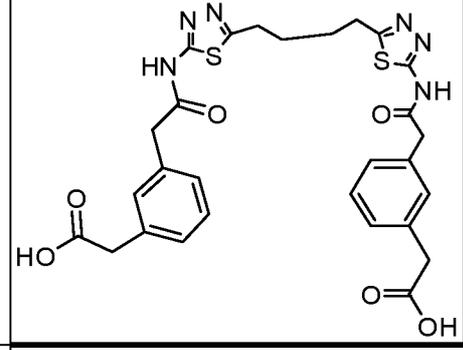
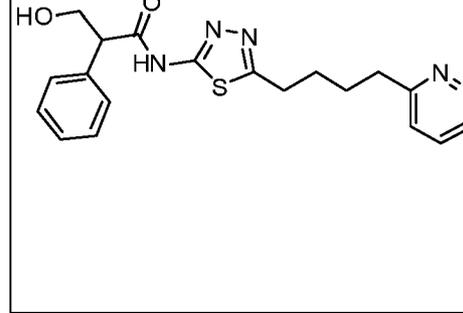
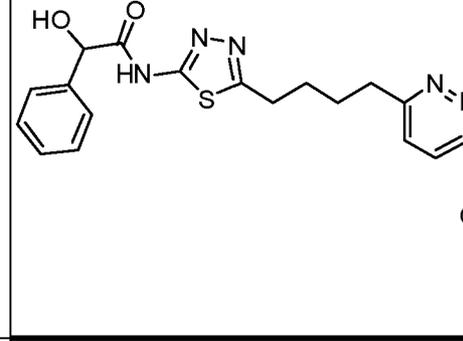
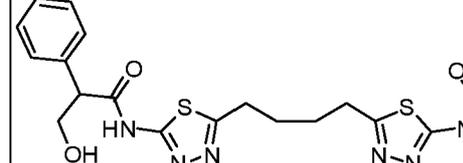
283		
284		
285		
286		
287		
288		

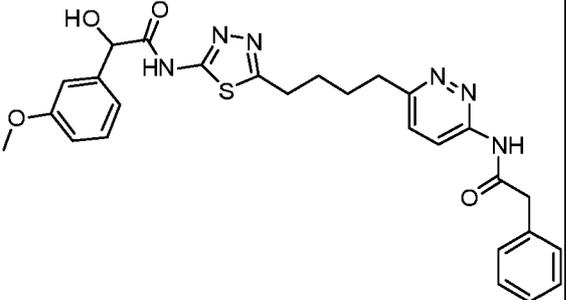
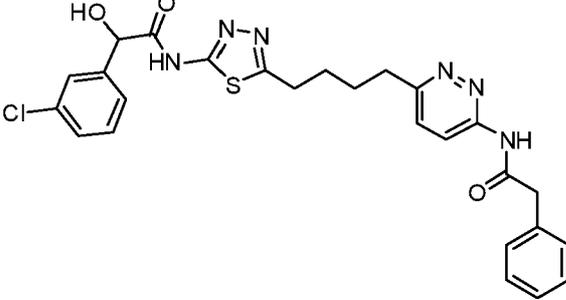
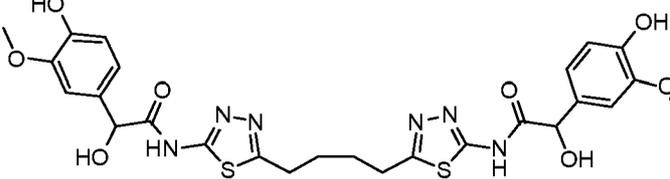
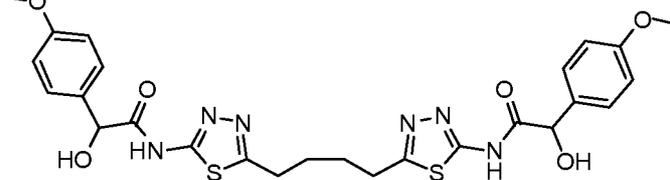
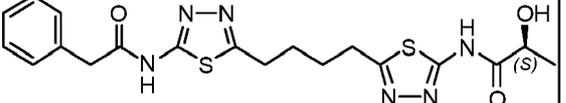
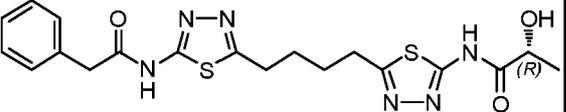
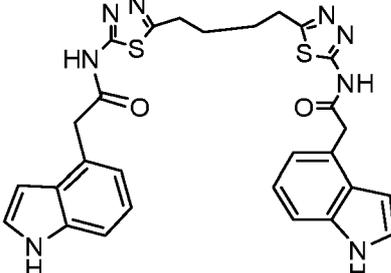
289	
290	
291	
292	
293	
294	

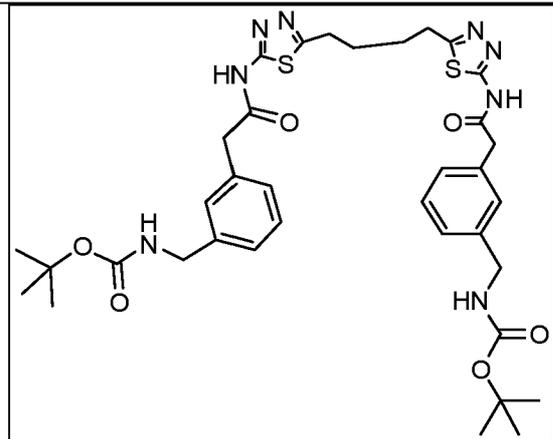
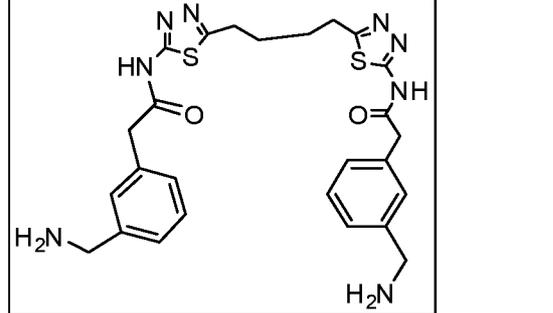
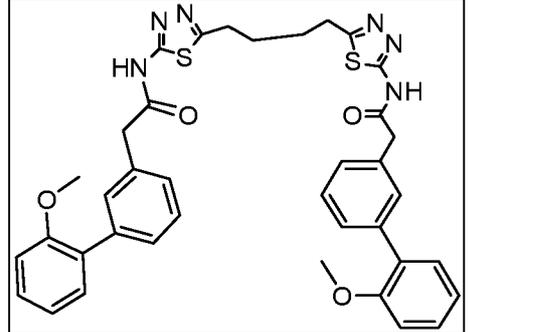
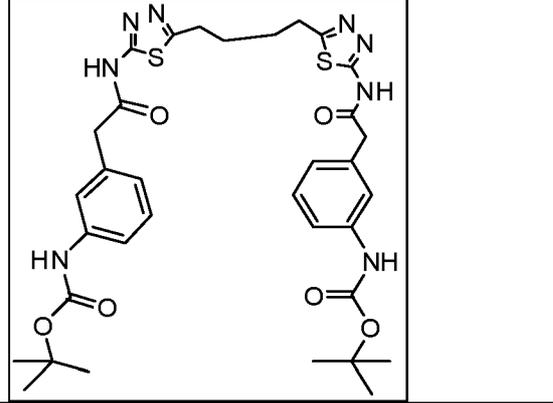
295		
296		
297		
298		
299		
300		

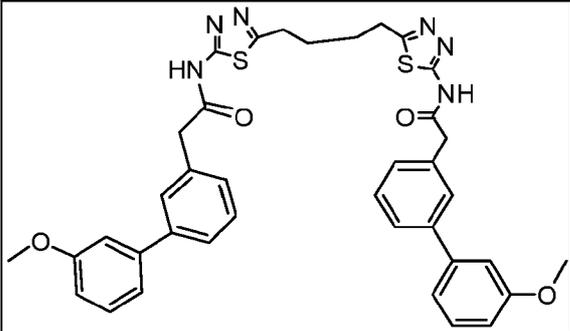
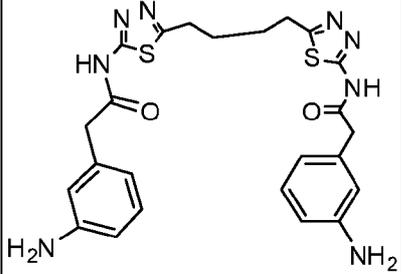
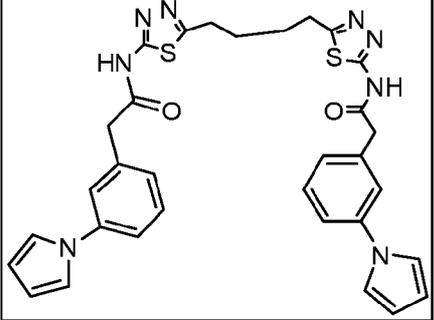
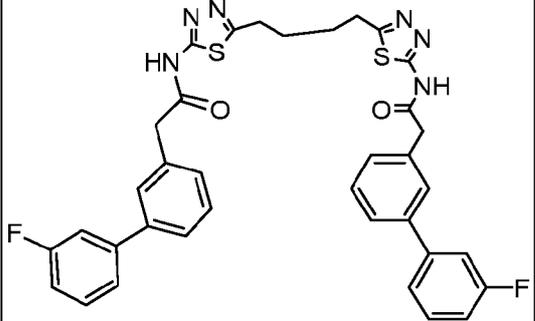
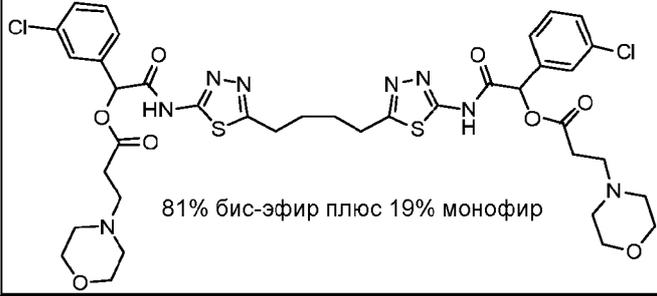
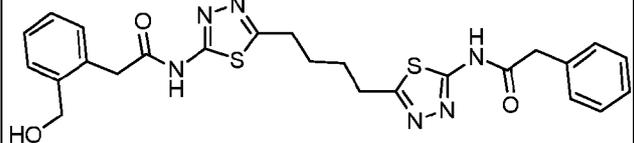
301	
302	
303	
304	
305	
1038	
306	

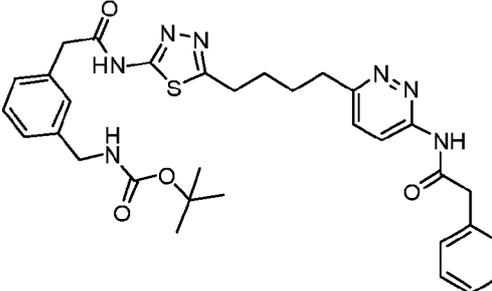
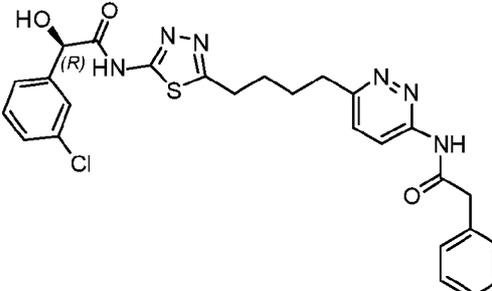
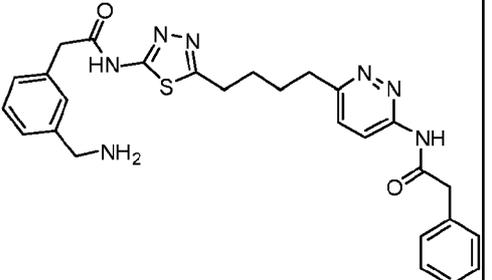
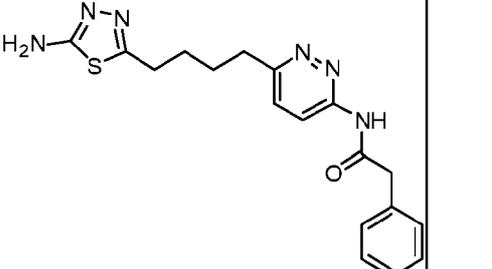
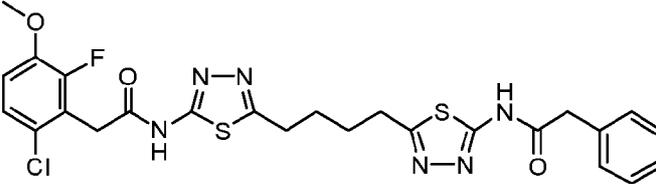
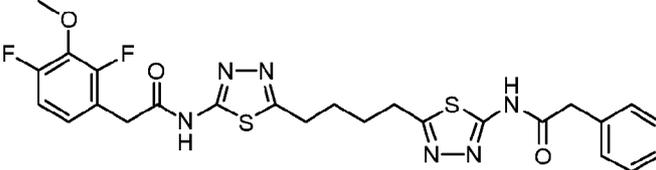
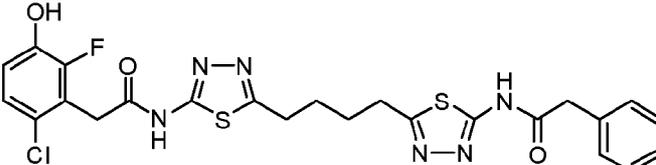
307		
308		
309		
310		
311		

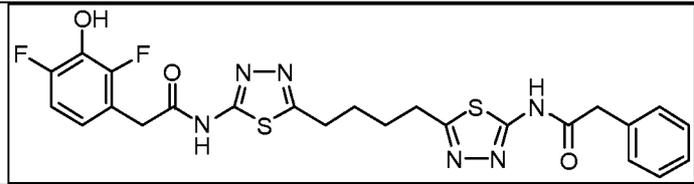
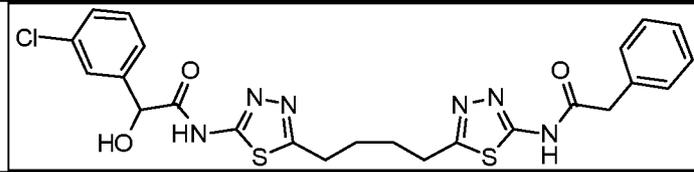
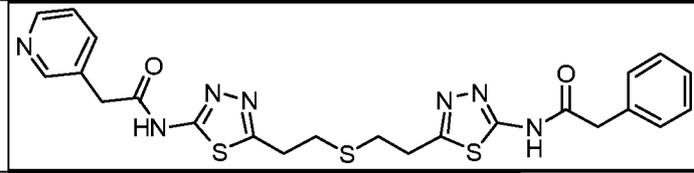
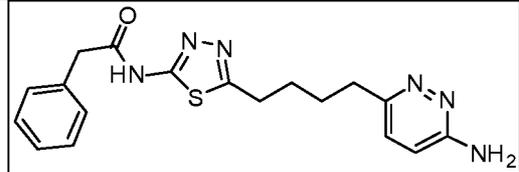
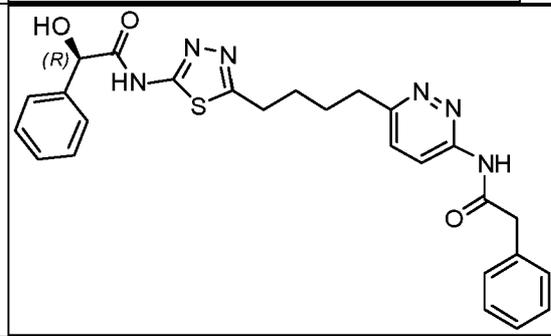
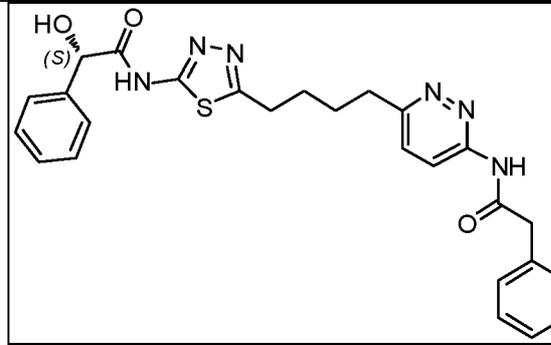
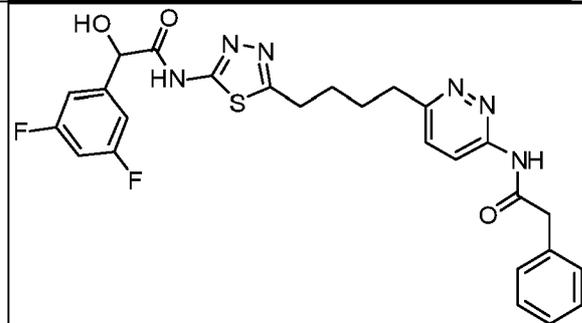
312		
313		
314		
315		
316		

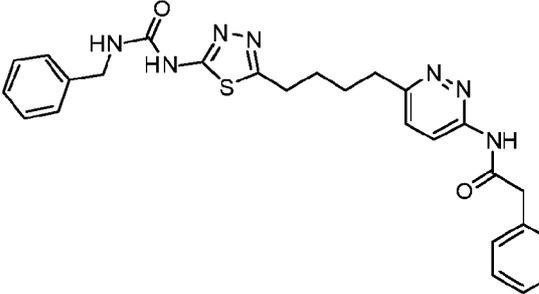
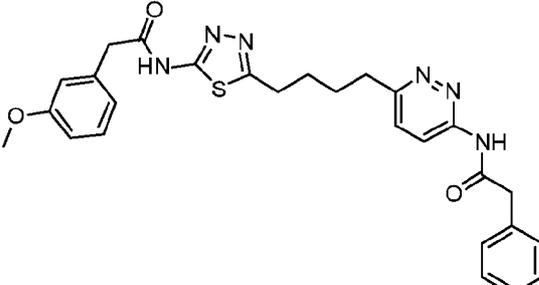
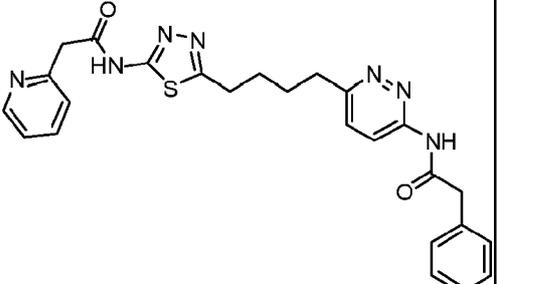
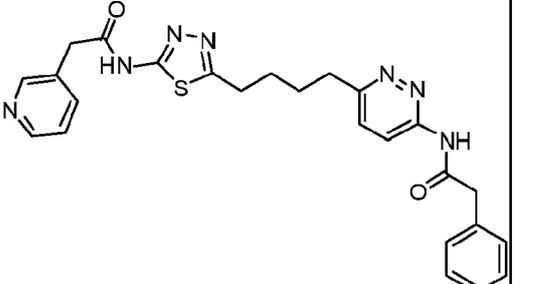
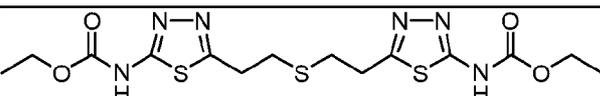
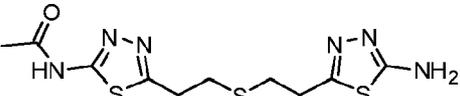
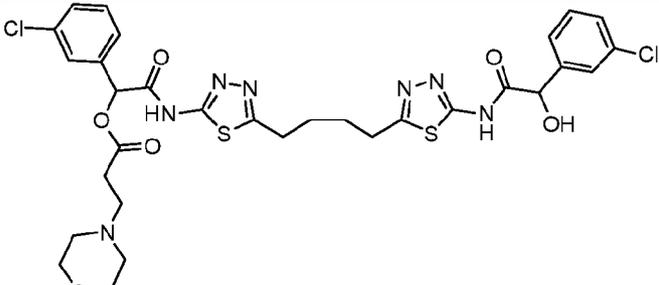
317		
318		
319		
320		
321		
322		
323		

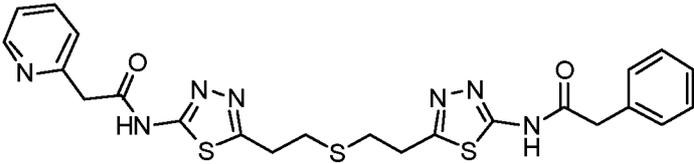
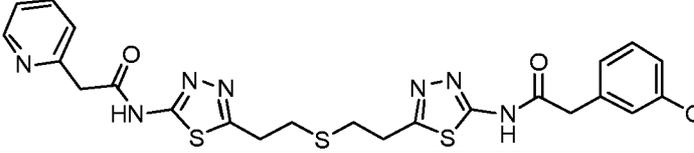
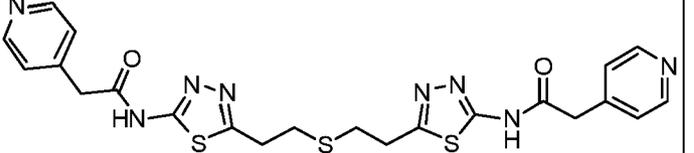
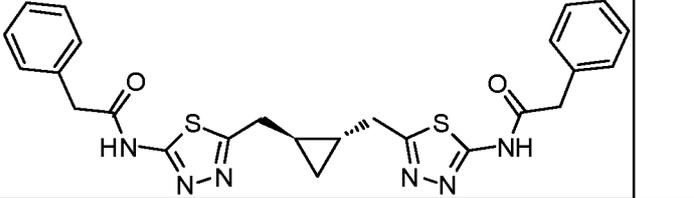
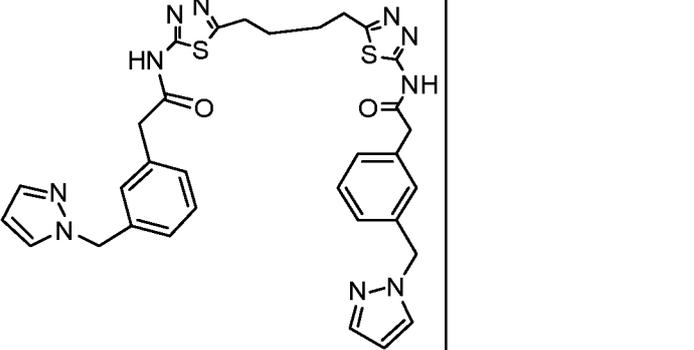
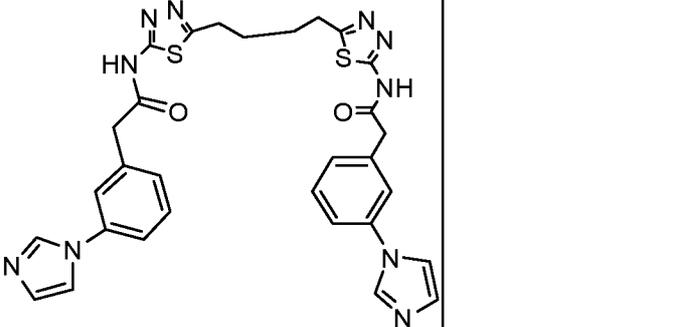
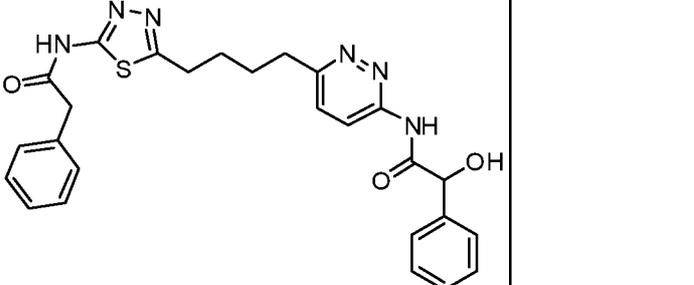
324		
325		
326		
327		

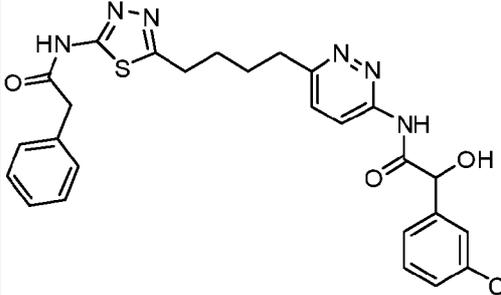
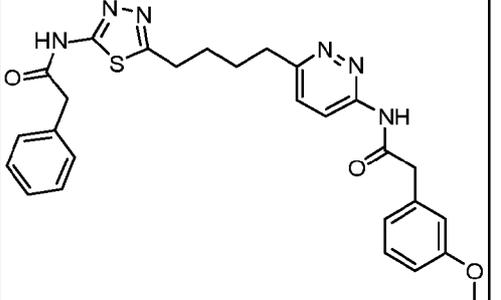
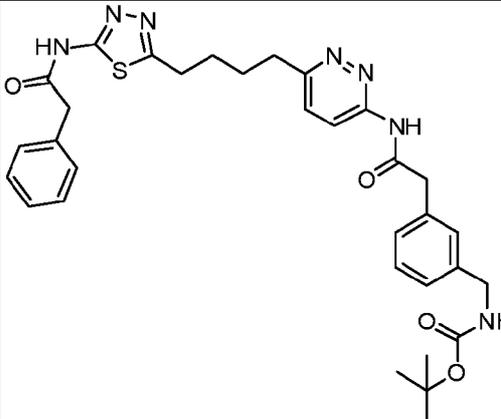
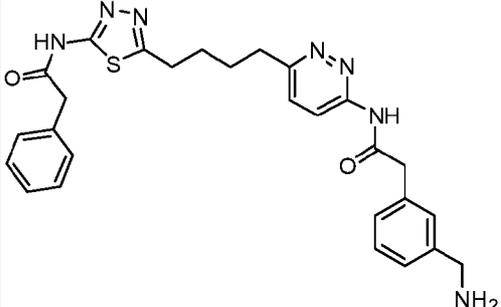
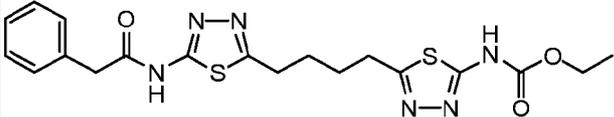
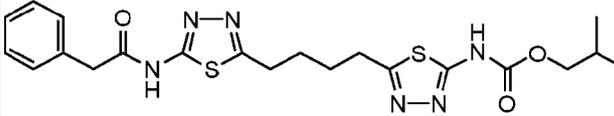
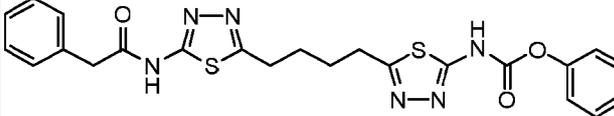
328		
329		
330		
331		
332	 <p>81% бис-эфир плюс 19% монофир</p>	
333		

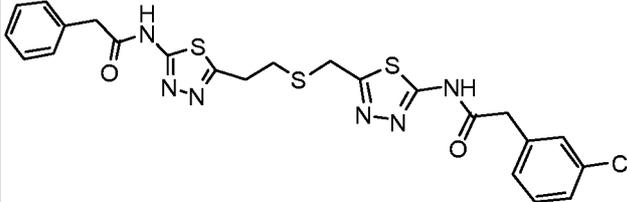
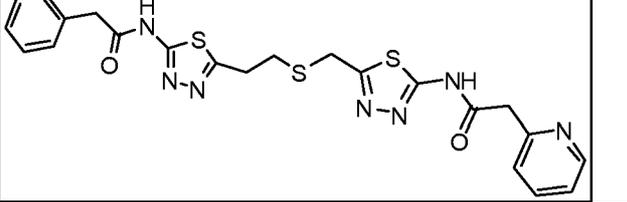
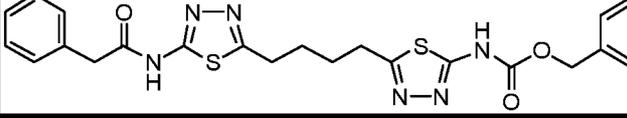
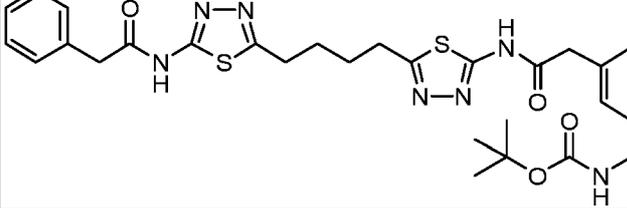
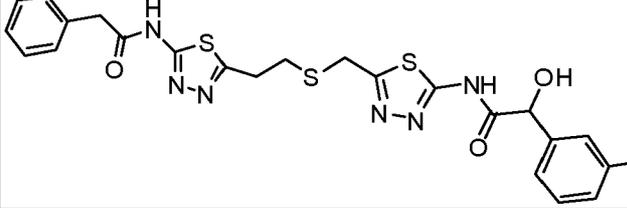
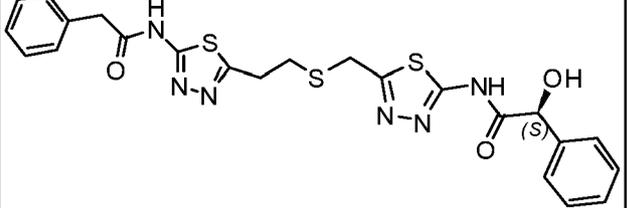
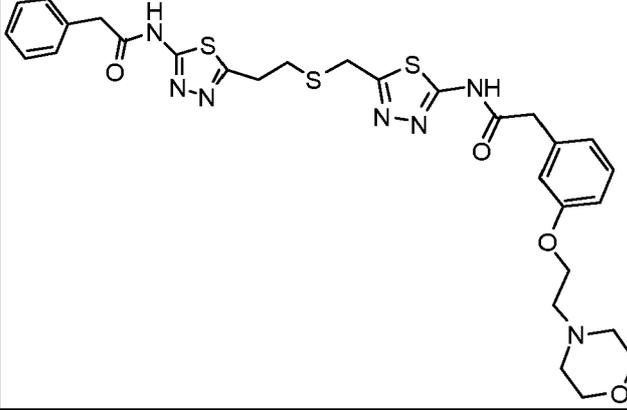
339		
340		
341		
342		
343		
344		
345		

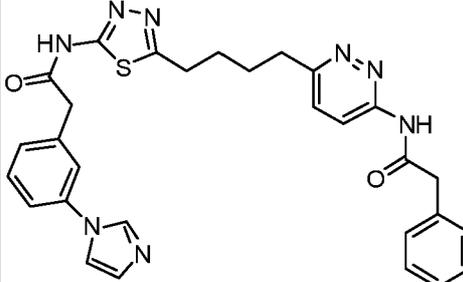
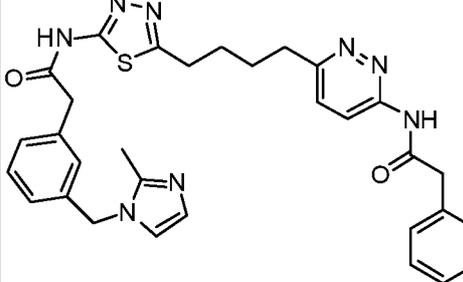
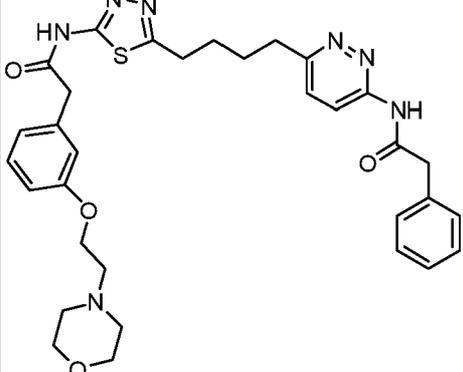
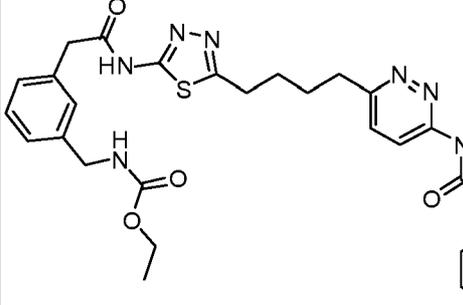
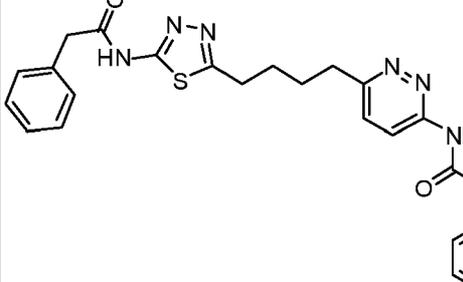
346		
527		
347		
348		
349		
350		
351		

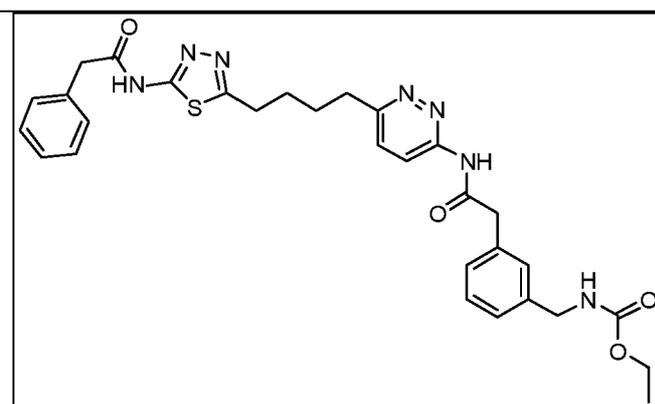
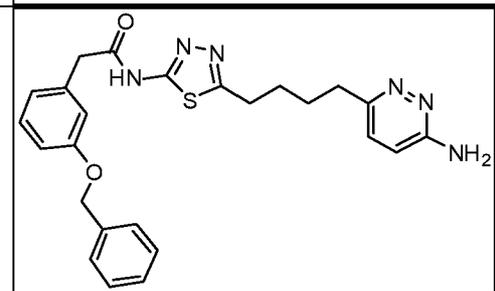
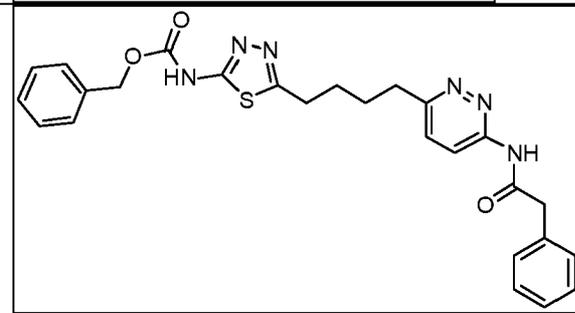
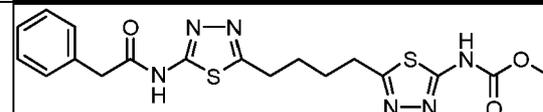
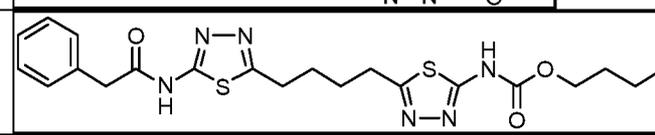
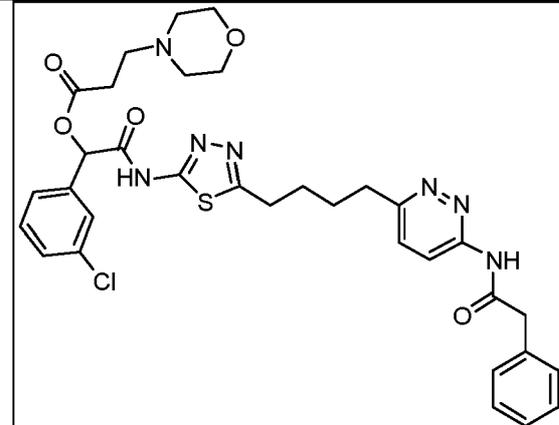
352		
353		
354		
355		
356		
357		
358		

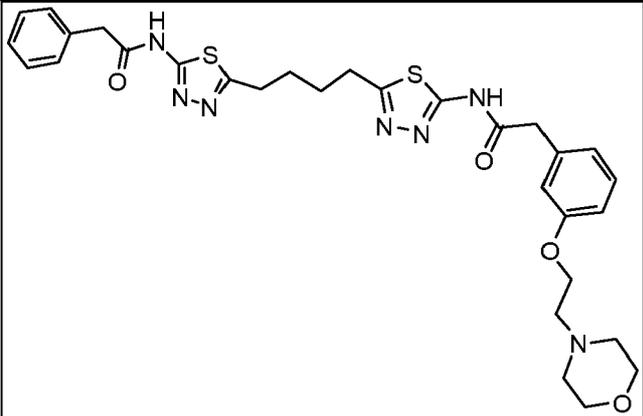
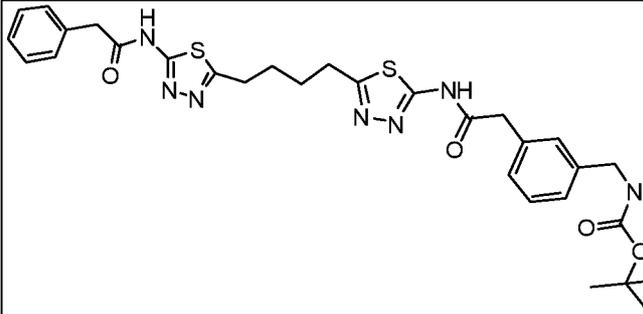
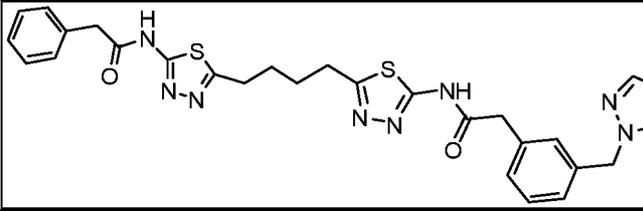
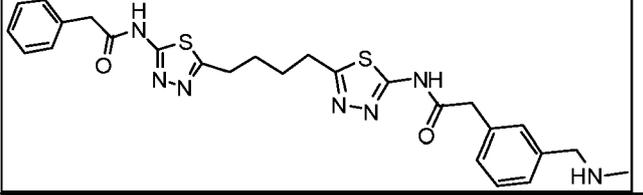
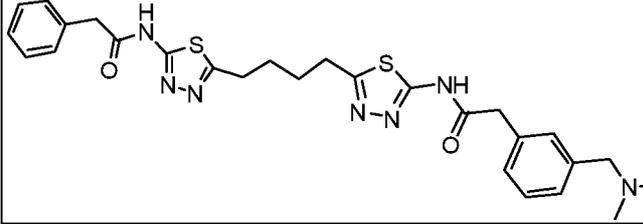
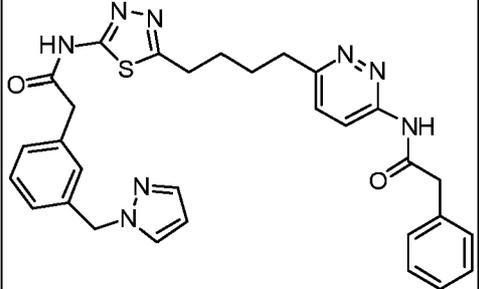
359	
360	
361	
1035	
362	
363	
364	

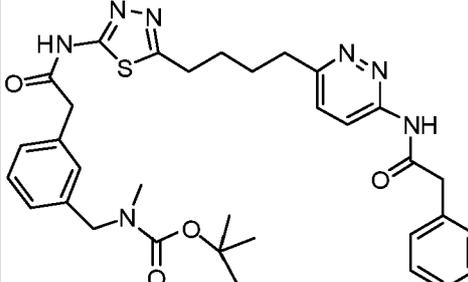
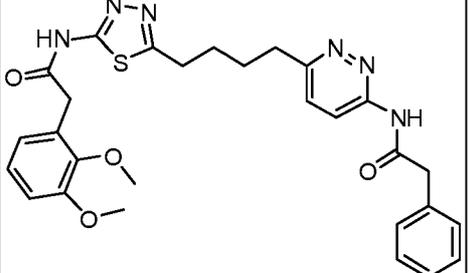
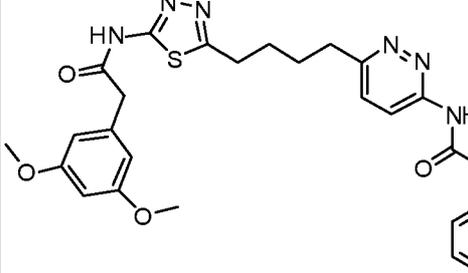
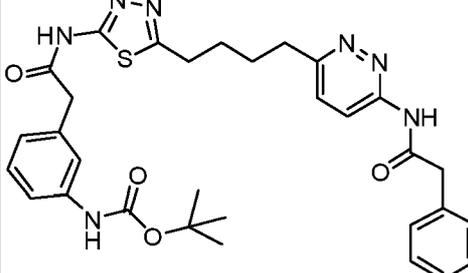
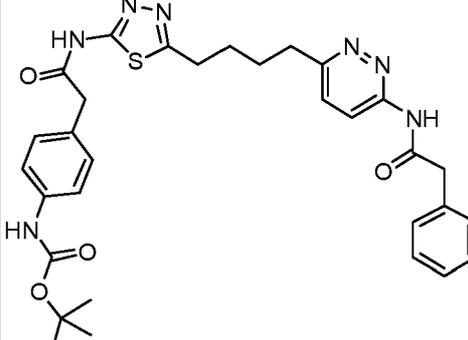
365		
366		
367		
368		
369		
370		
371		

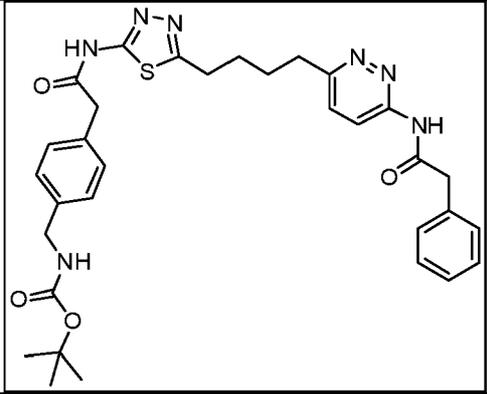
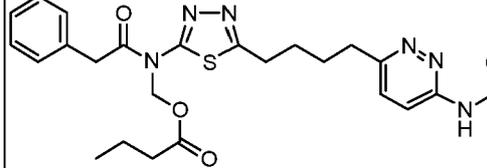
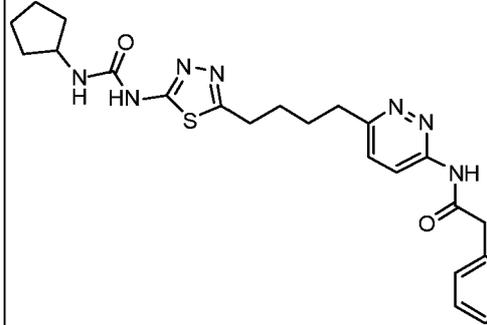
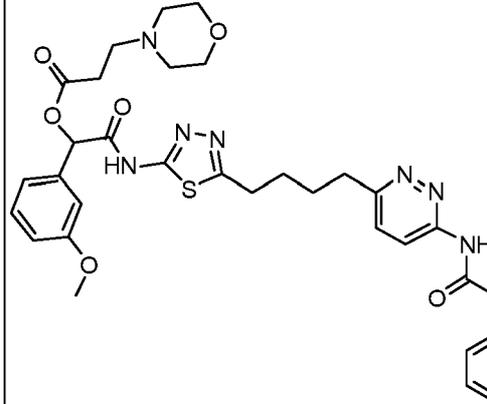
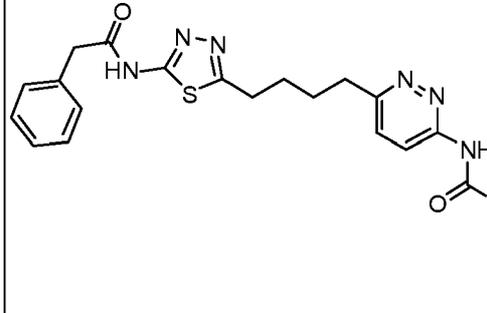
372	 <chem>O=C(Nc1nn[nH]1)Cc2ccccc2SCCSCC3=NC=NC=S3NC(=O)Cc4ccc(Cl)cc4</chem>	
373	 <chem>O=C(Nc1nn[nH]1)Cc2ccccc2SCCSCC3=NC=NC=S3NC(=O)Cc4cncn4</chem>	
374	 <chem>O=C(Nc1nn[nH]1)CCc2ccccc2CCCCCC3=NC=NC=S3NC(=O)OCc4ccccc4</chem>	
375	 <chem>O=C(Nc1nn[nH]1)CCc2ccccc2CCCCCC3=NC=NC=S3NC(=O)CCc4ccc(O)cc4C(C)(C)OC(=O)Nc5ccccc5</chem>	
376	 <chem>O=C(Nc1nn[nH]1)Cc2ccccc2SCCSCC3=NC=NC=S3NC(=O)C(O)c4ccc(Cl)cc4</chem>	
377	 <chem>O=C(Nc1nn[nH]1)Cc2ccccc2SCCSCC3=NC=NC=S3NC(=O)C(O)c4ccccc4</chem>	
378	 <chem>O=C(Nc1nn[nH]1)Cc2ccccc2SCCSCC3=NC=NC=S3NC(=O)Cc4ccc(OCCN5CCOCC5)cc4</chem>	

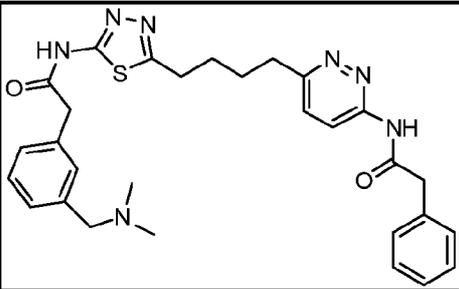
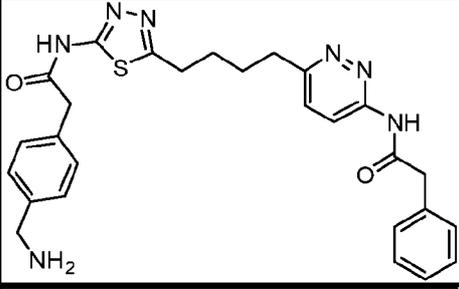
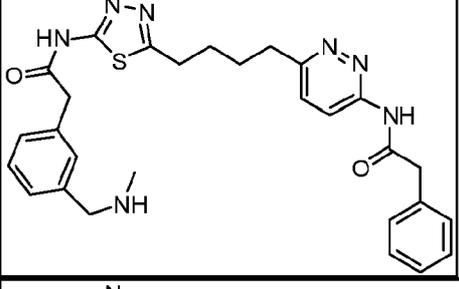
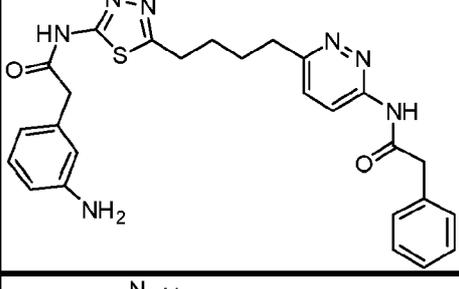
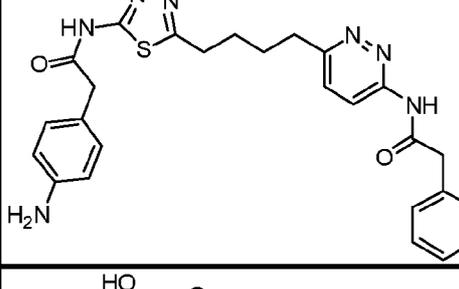
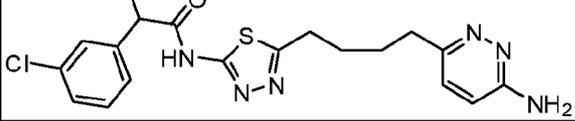
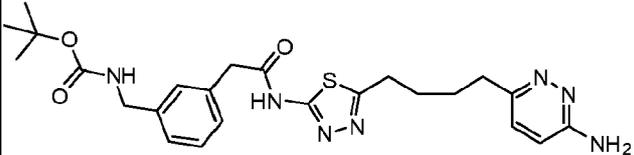
379		
380		
381		
382		
383		

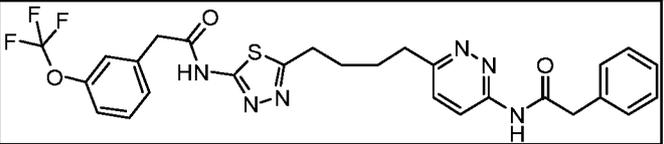
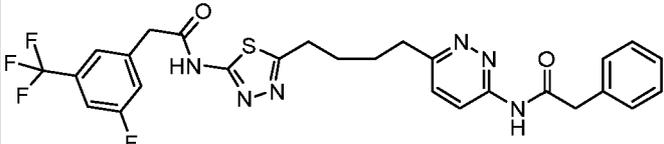
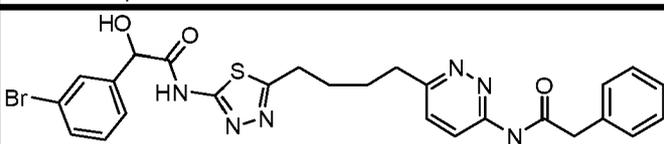
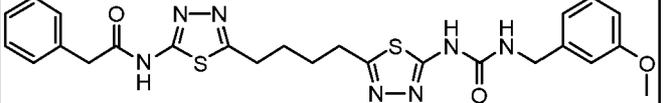
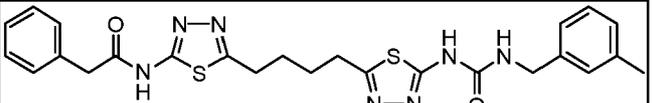
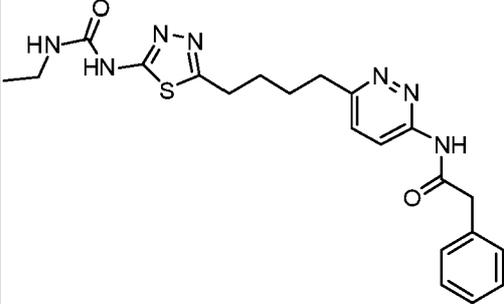
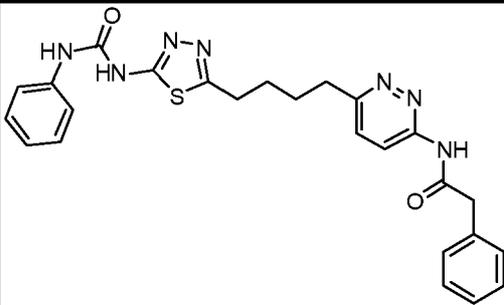
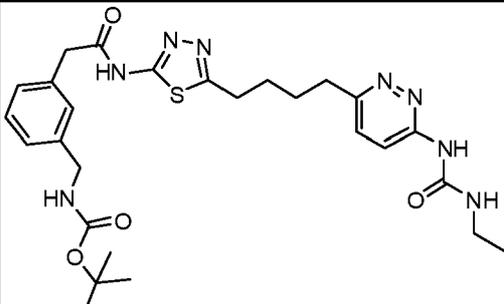
384		
385		
386		
387		
388		
389		

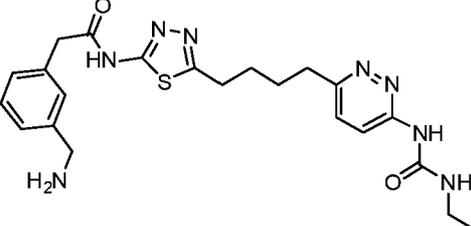
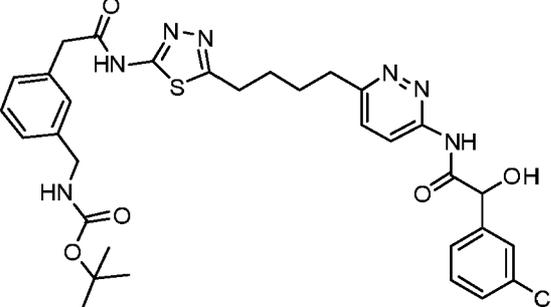
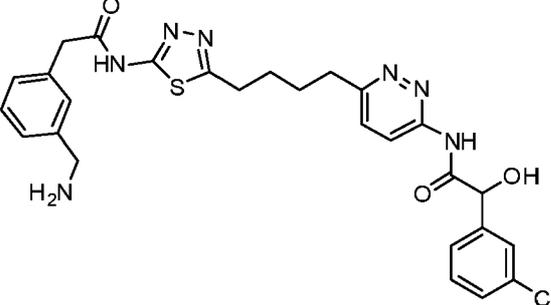
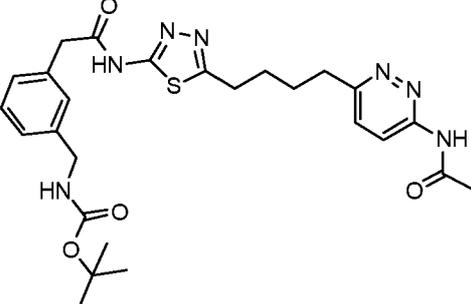
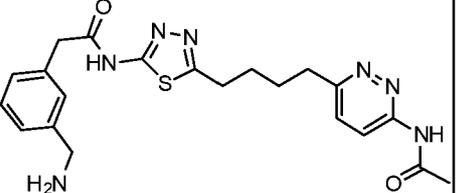
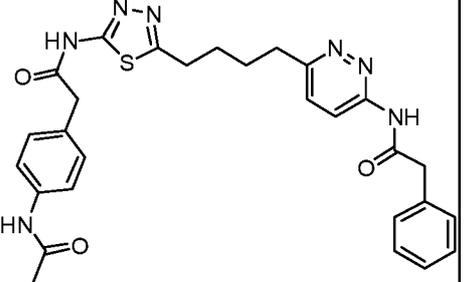
390		
391		
392		
393		
394		
395		

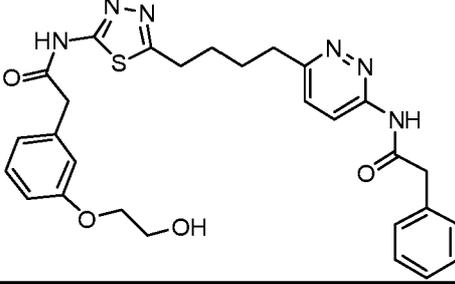
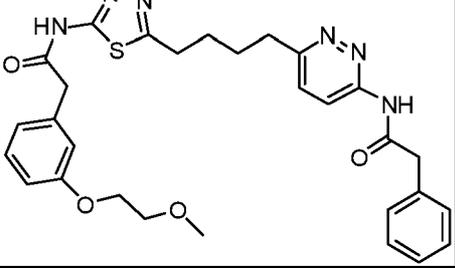
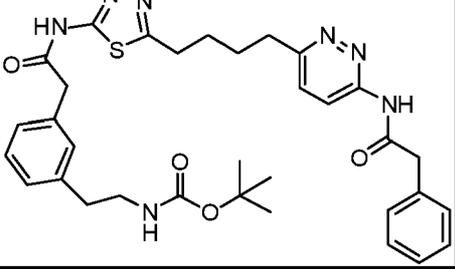
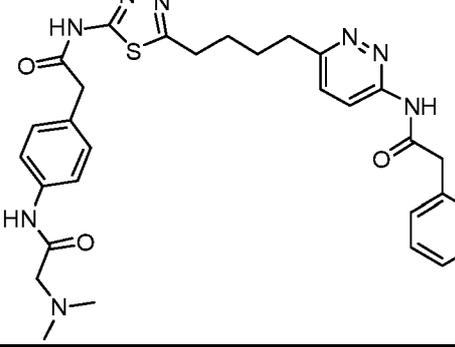
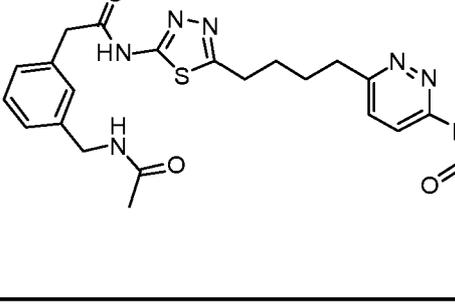
396		
397		
398		
399		
400		

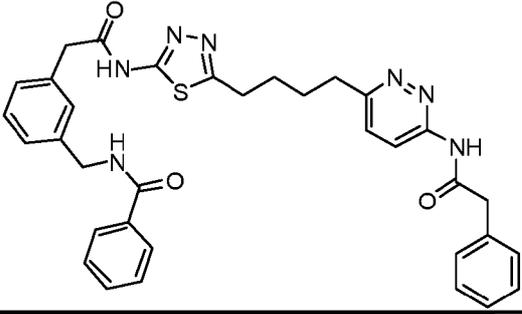
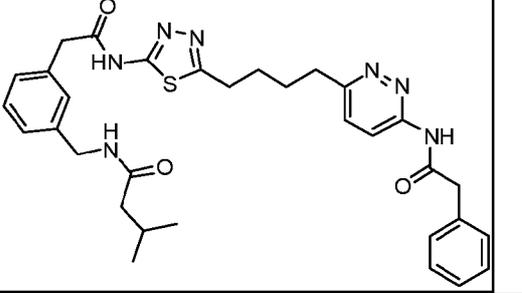
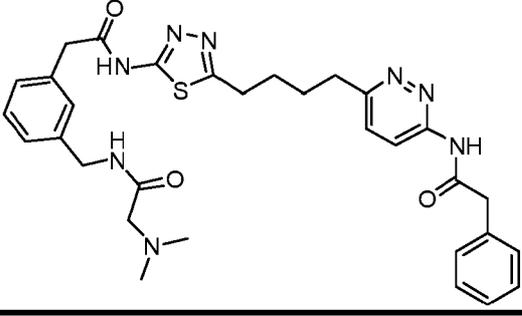
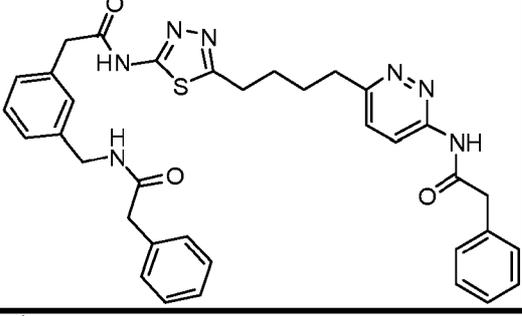
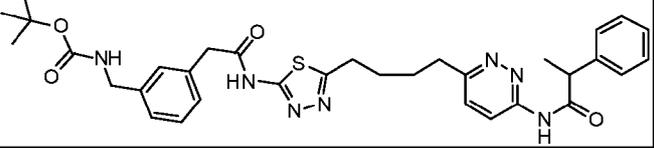
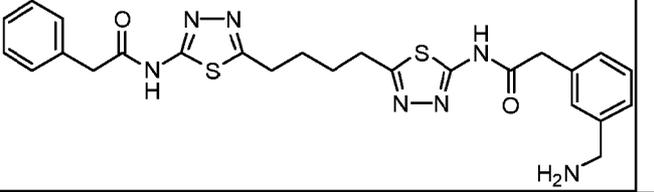
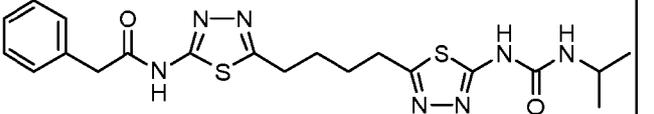
401		
402		
403		
404		
405		

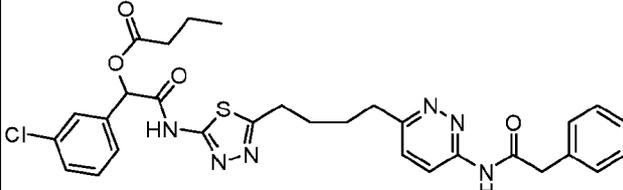
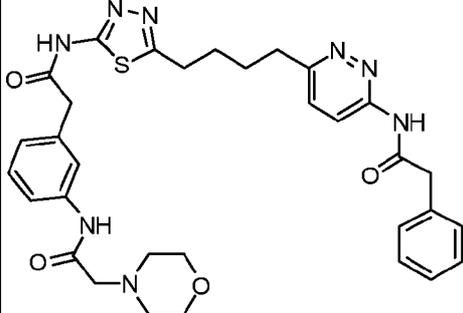
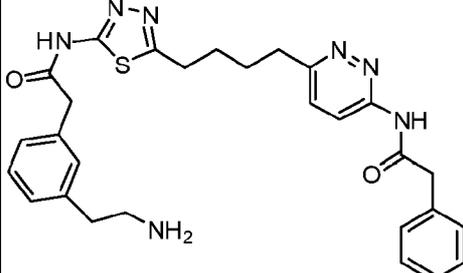
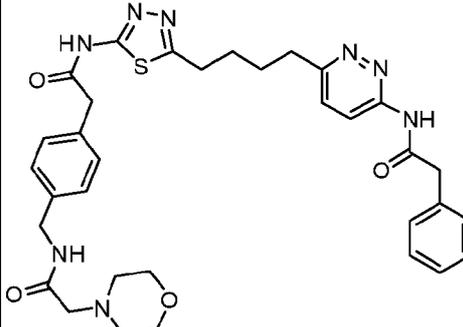
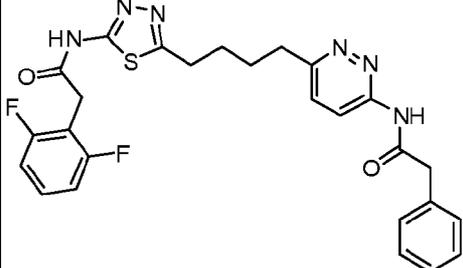
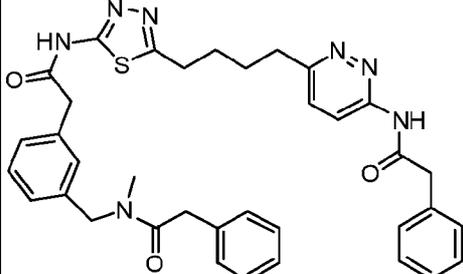
406		
407		
408		
409		
410		
411		
412		

413		
414		
415		
416		
417		
418		
419		
420		

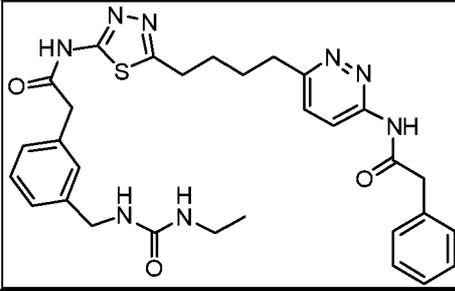
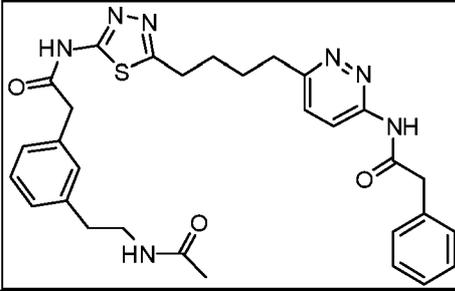
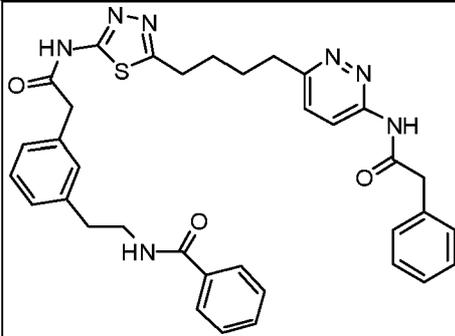
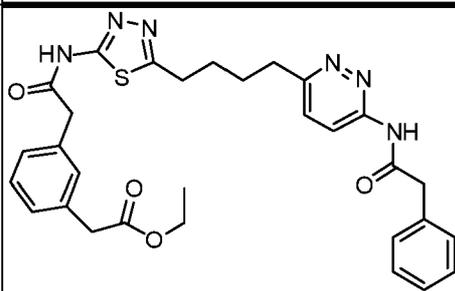
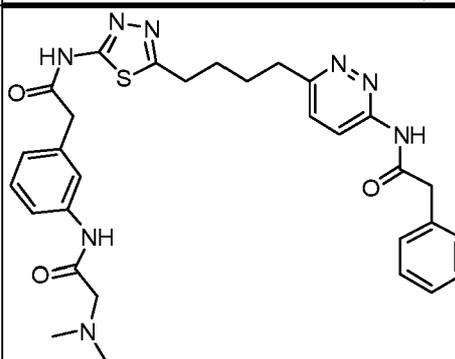
421		
422		
423		
424		
425		
426		

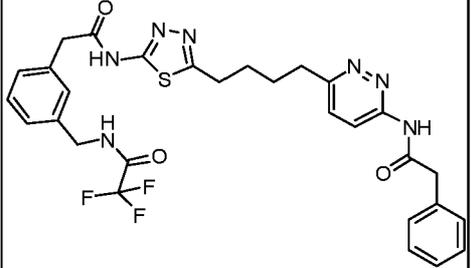
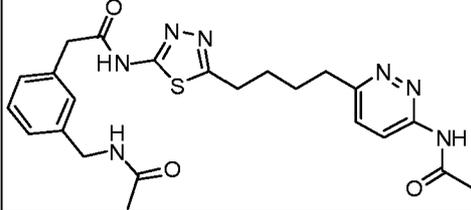
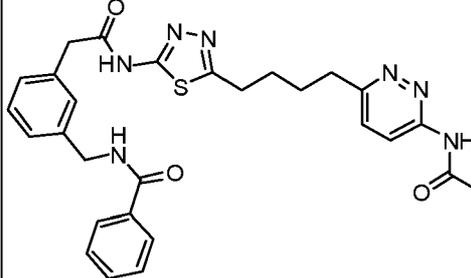
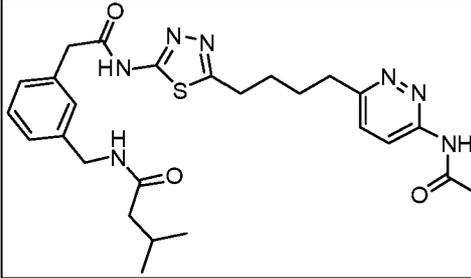
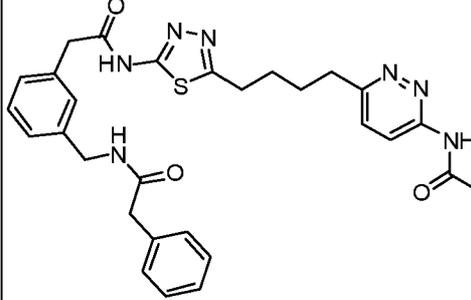
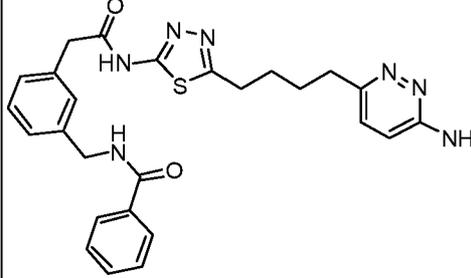
427		
428		
429		
430		
431		

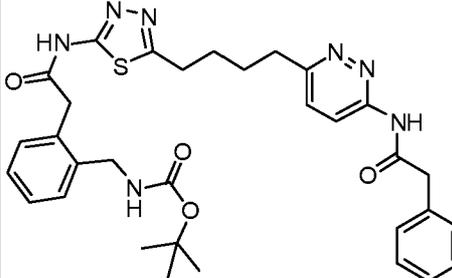
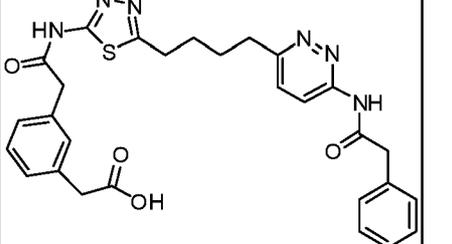
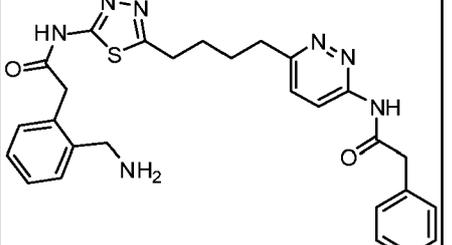
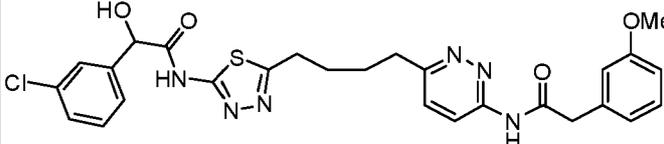
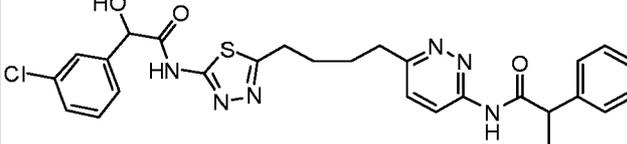
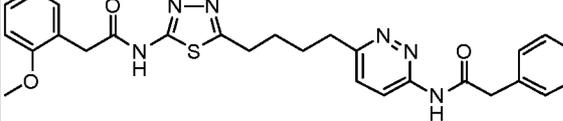
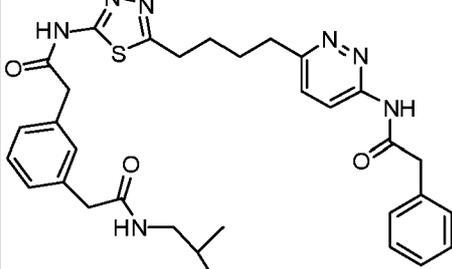
432		
433		
434		
435		
436		
437		
438		

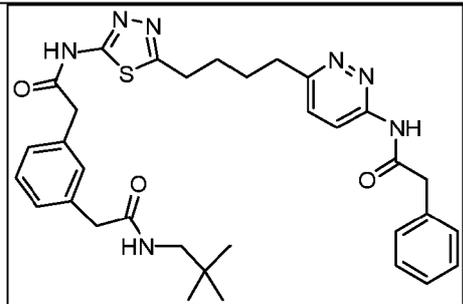
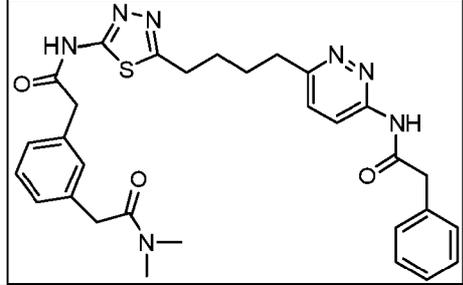
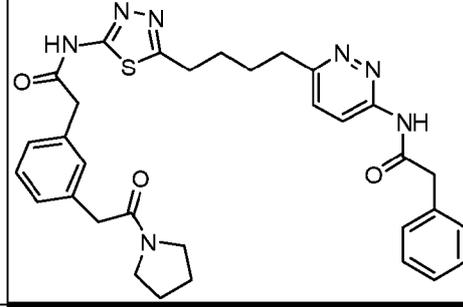
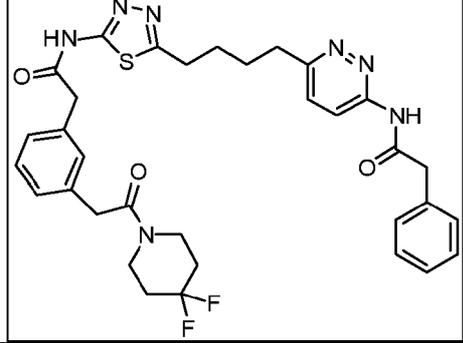
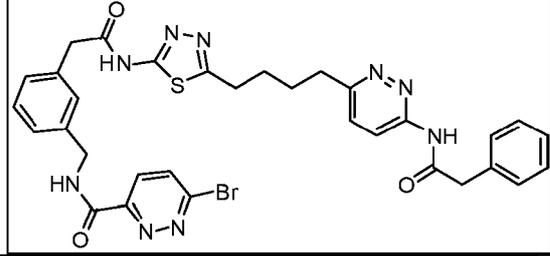
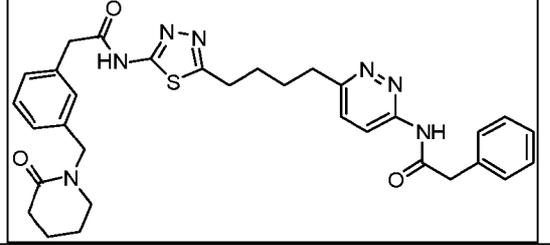
439		
440		
441		
442		
443		
444		

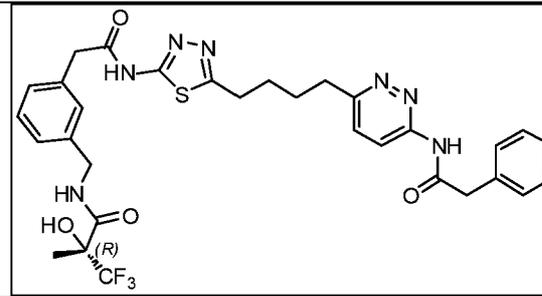
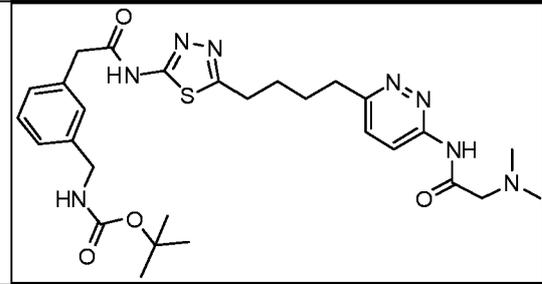
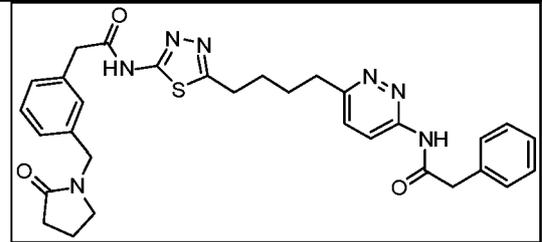
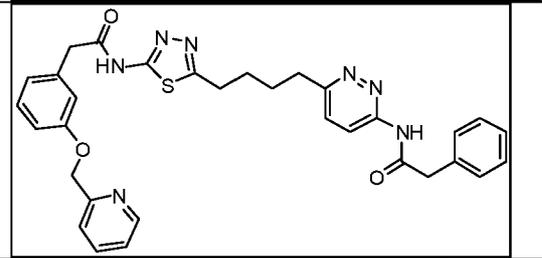
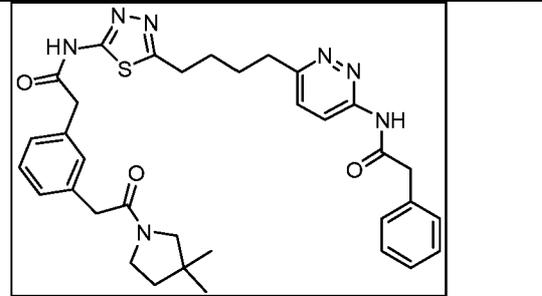
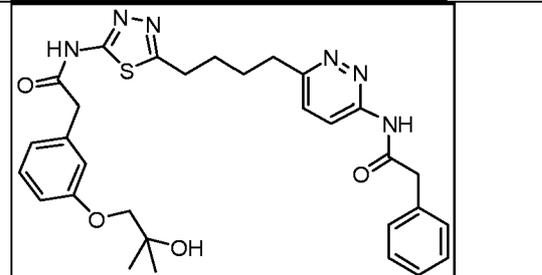
445		
446		
447		
448		
449		
450		
451		
452		

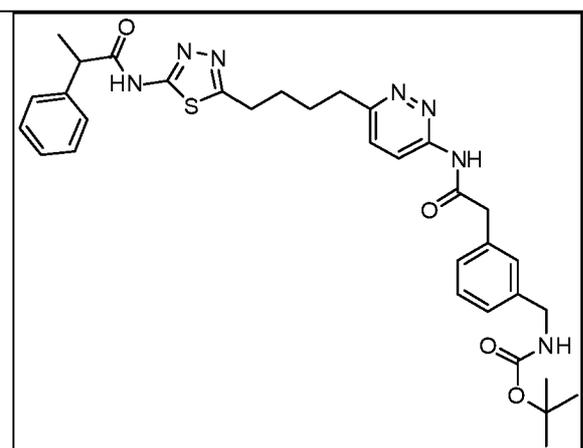
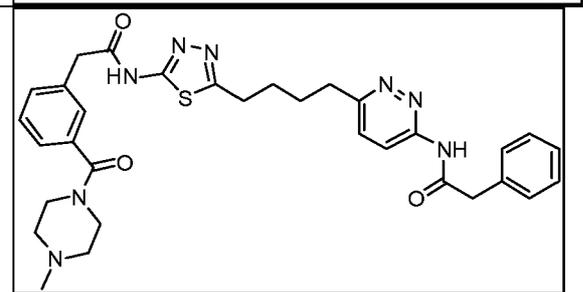
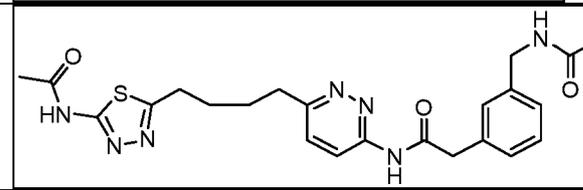
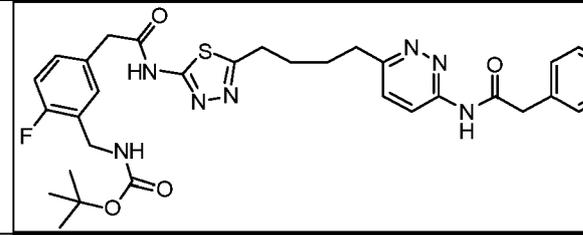
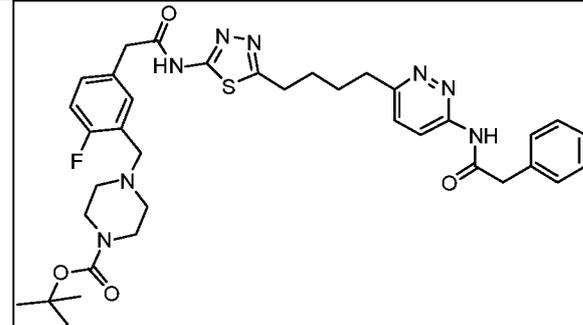
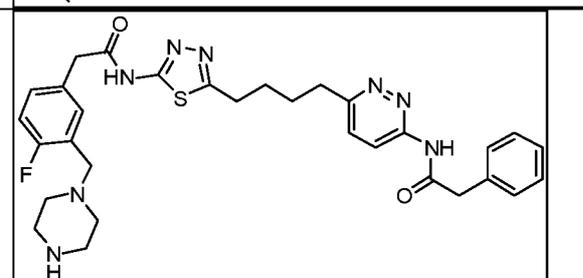
453		
454		
455		
456		
457		

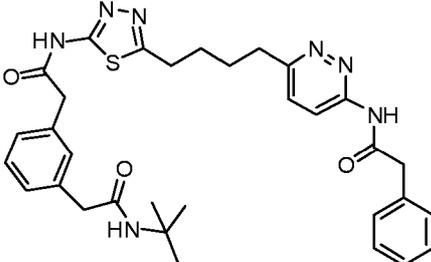
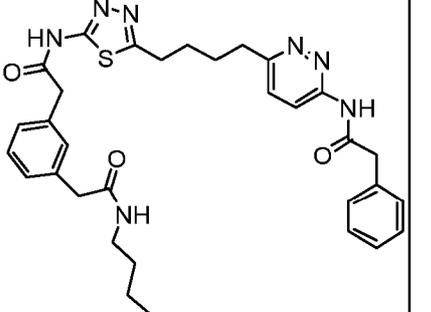
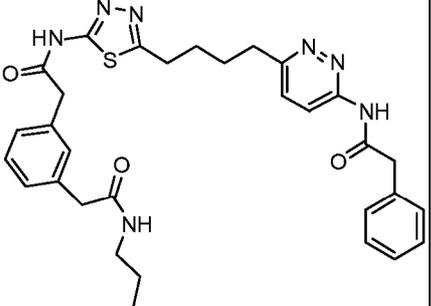
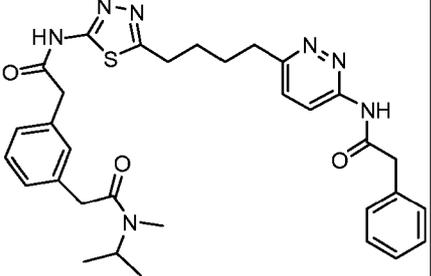
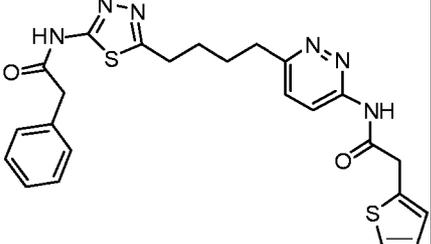
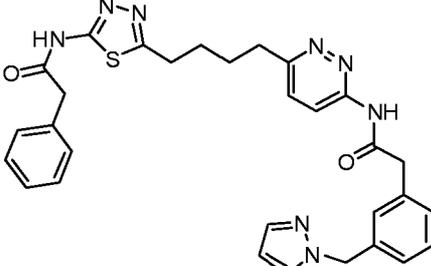
458		
459		
460		
461		
462		
463		

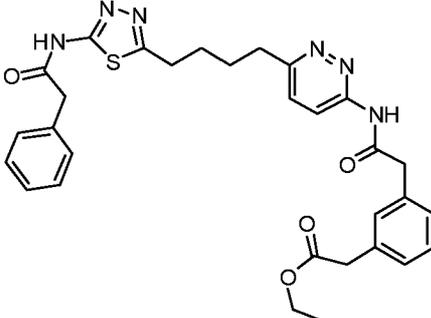
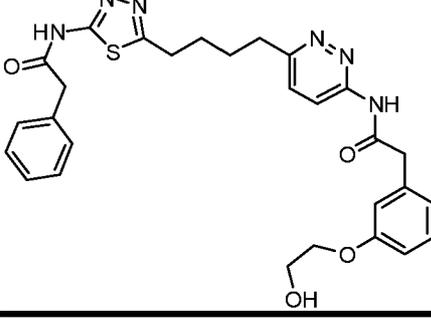
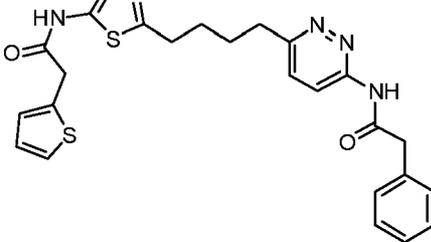
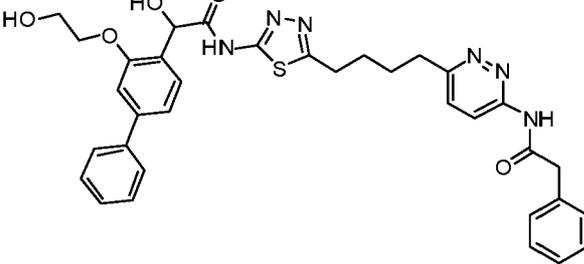
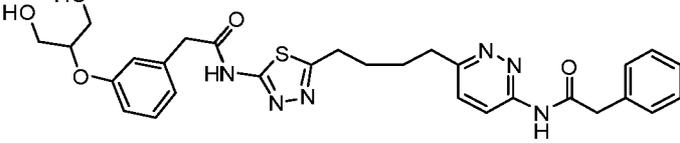
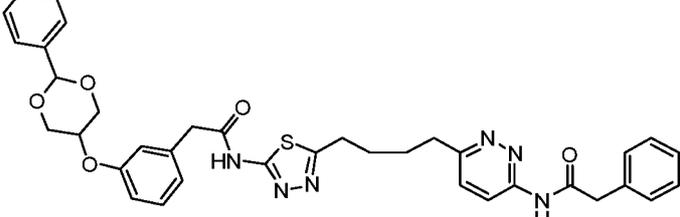
464		
465		
466		
467		
468		
469		
470		

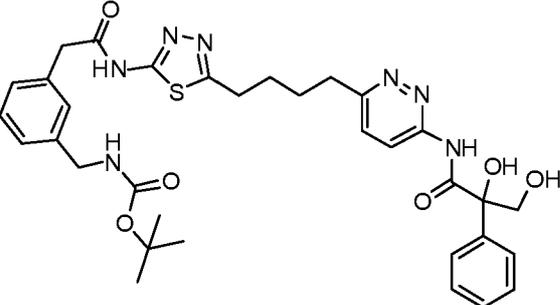
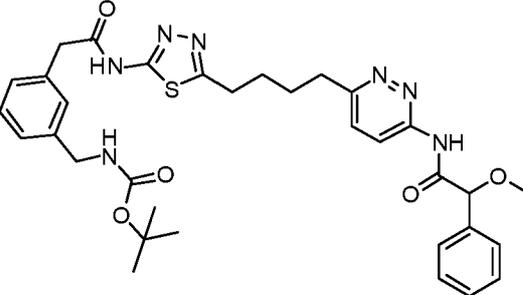
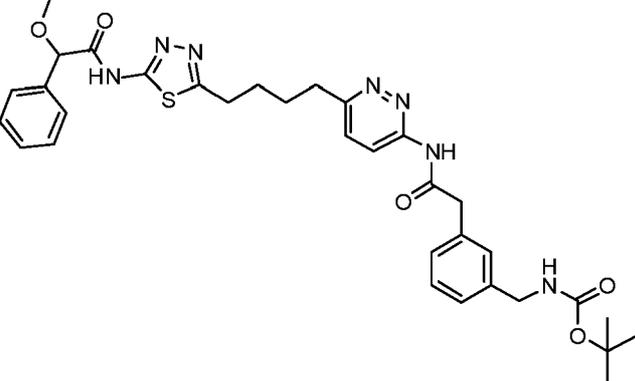
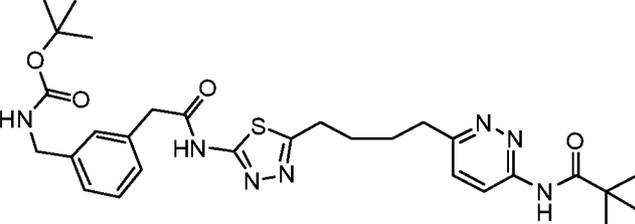
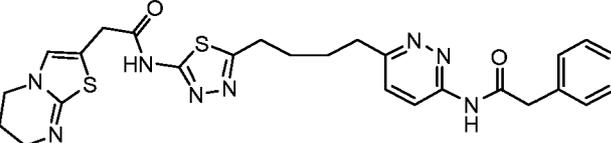
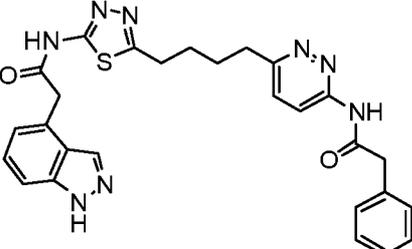
471		
472		
473		
474		
475		
476		

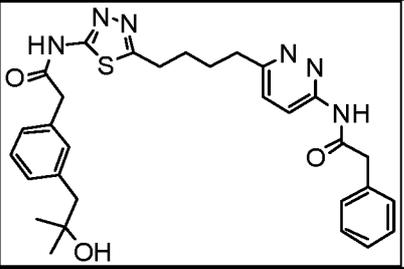
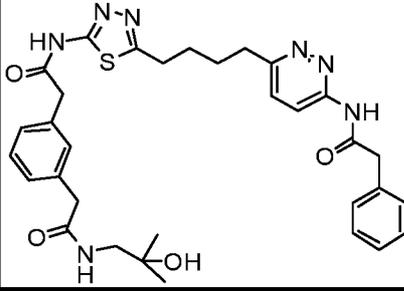
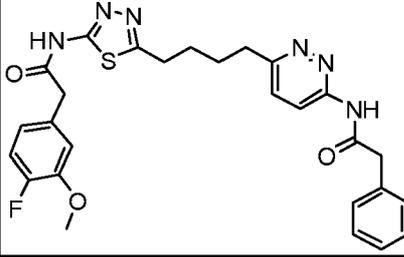
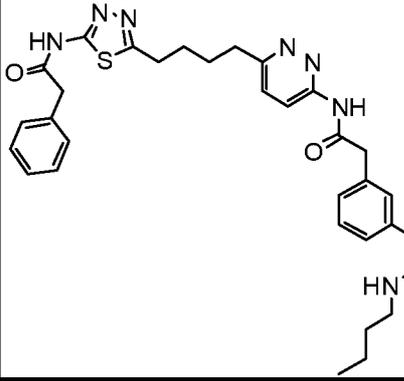
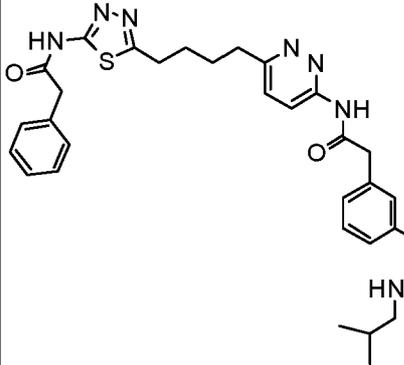
477		
478		
479		
480		
481		
482		

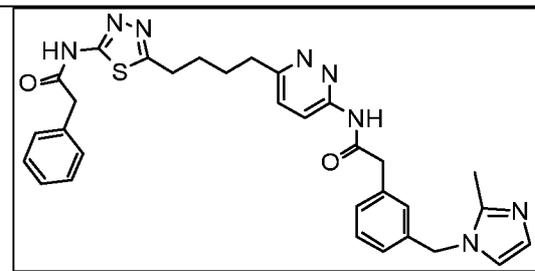
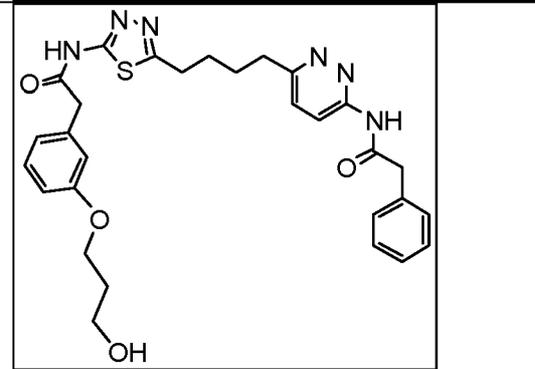
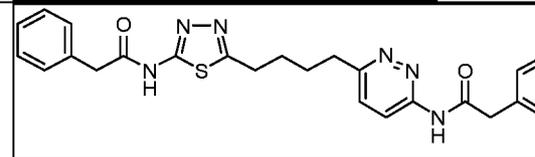
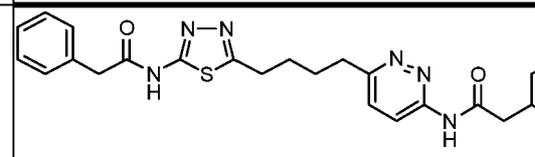
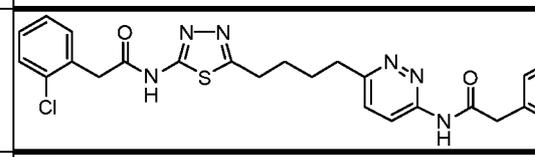
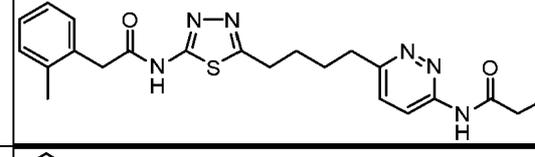
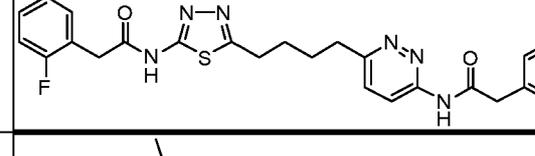
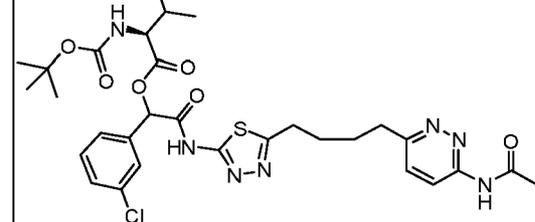
489		
490		
491		
492		
493		
494		

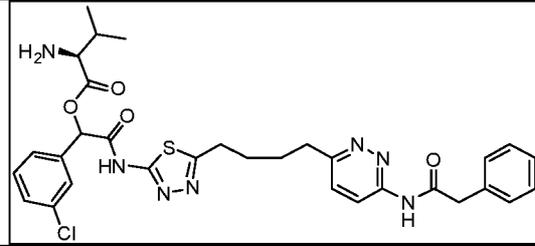
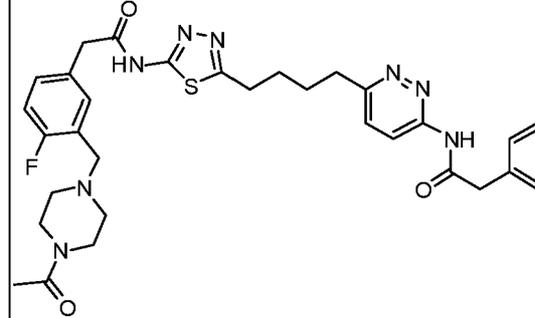
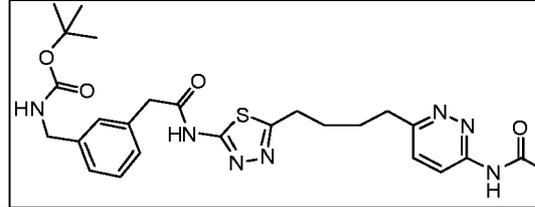
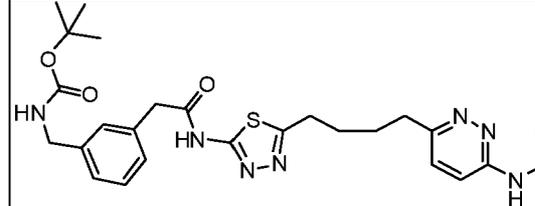
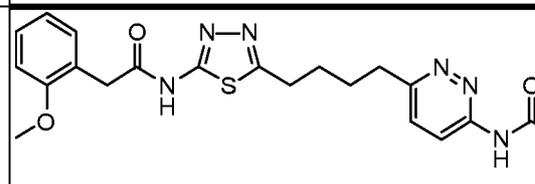
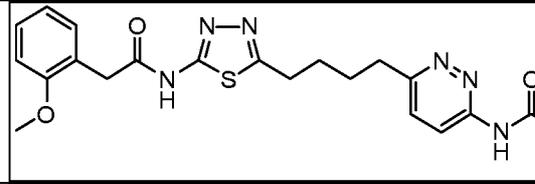
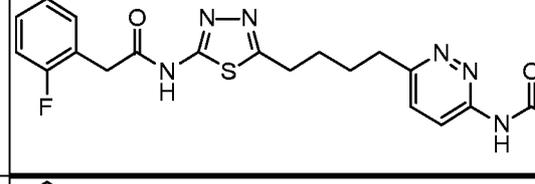
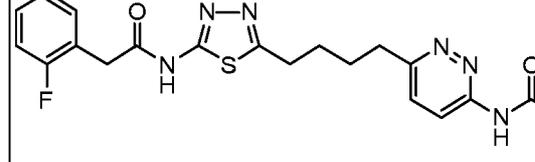
495		
496		
497		
498		
499		
500		

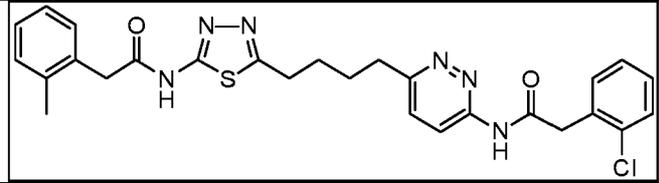
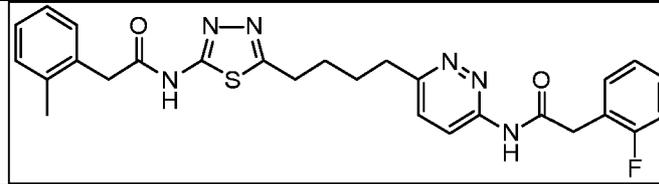
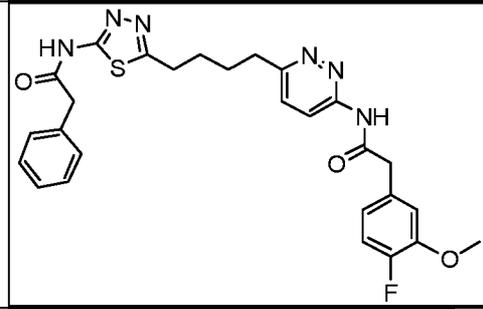
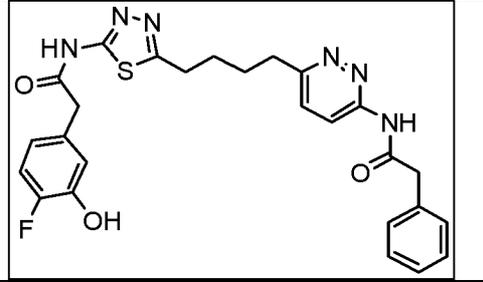
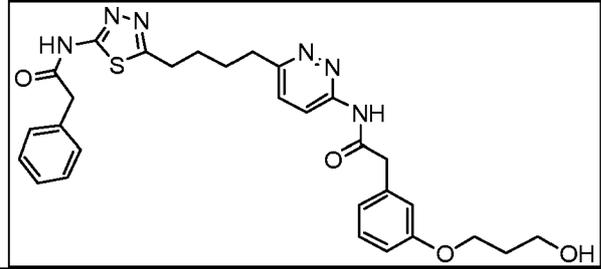
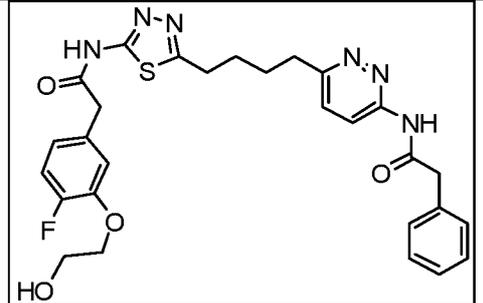
501		
502		
503		
504		
505		
506		

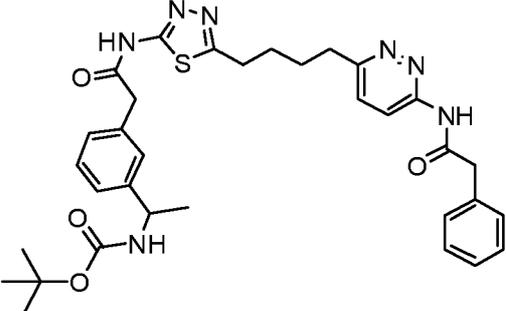
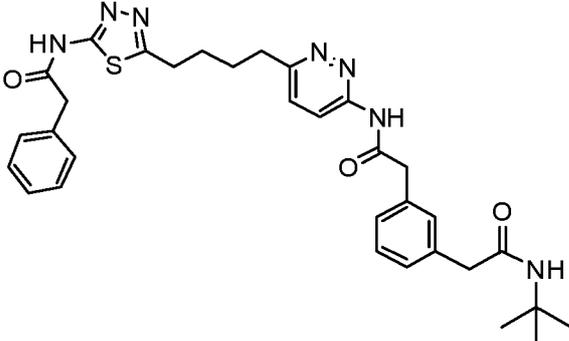
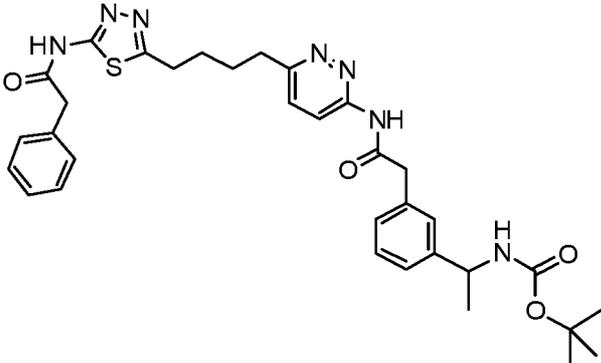
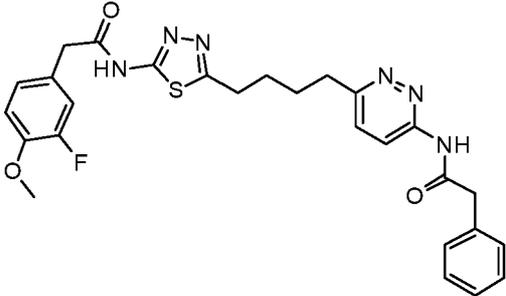
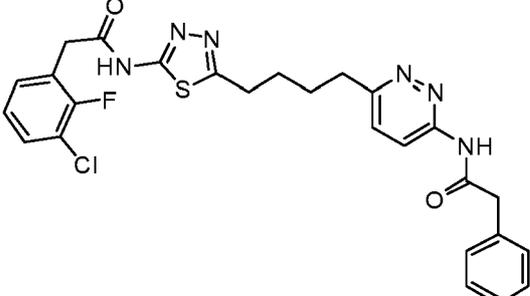
507		
508		
509		
510		
511		
512		

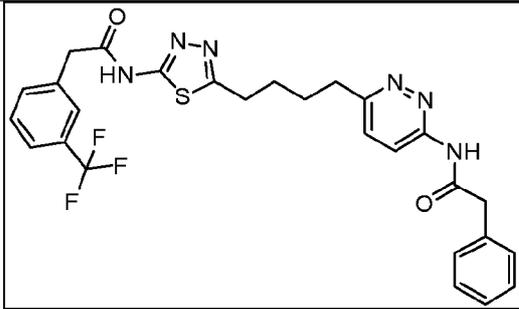
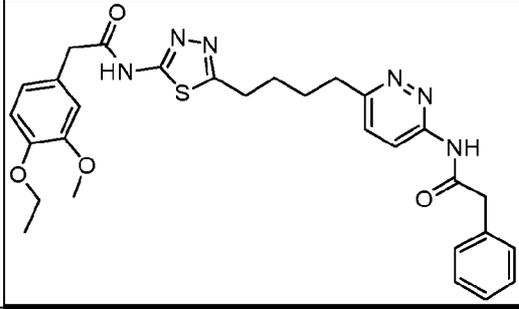
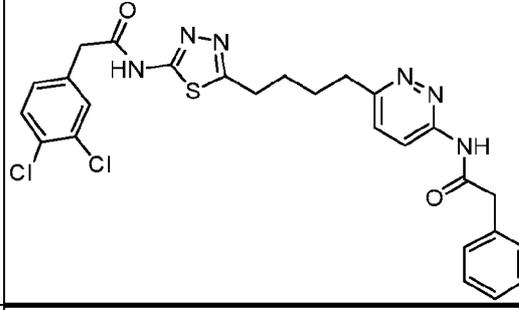
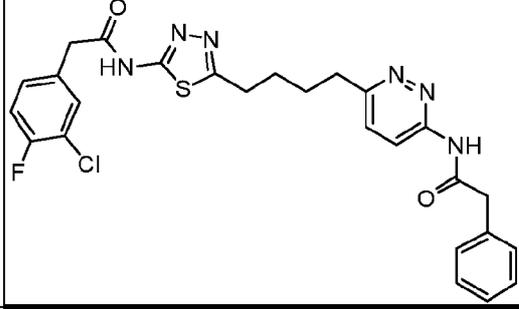
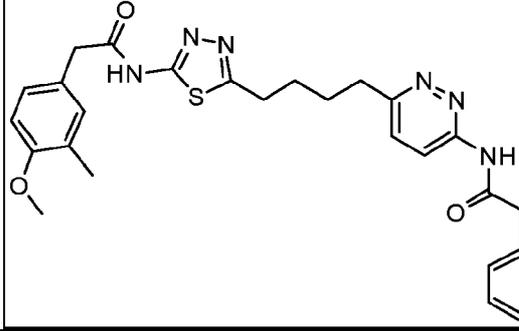
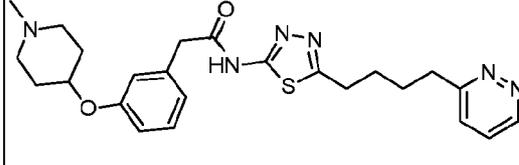
513		
514		
515		
516		
517		

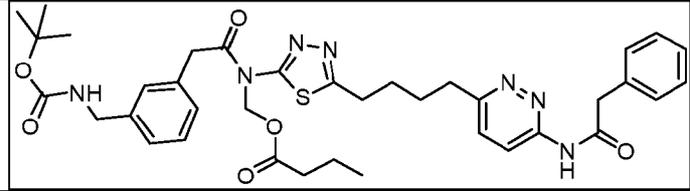
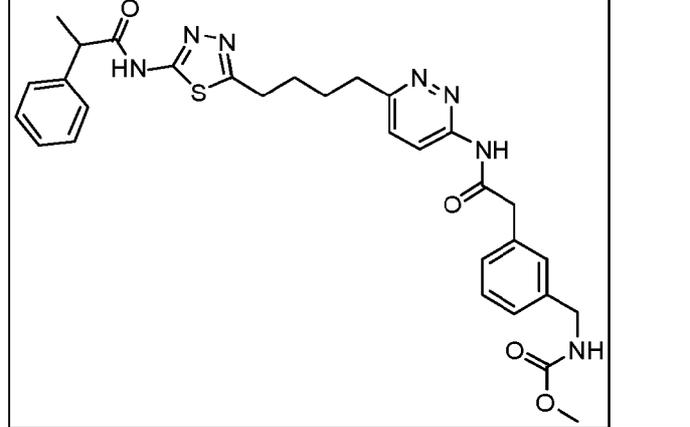
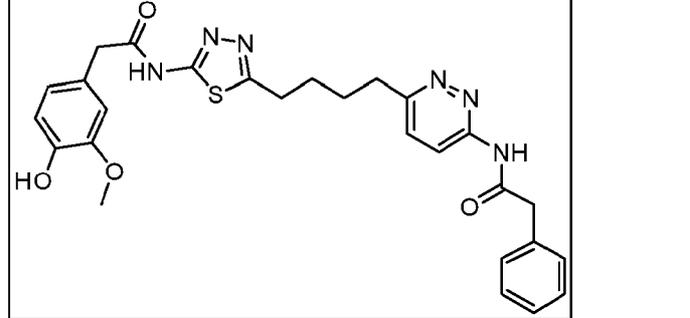
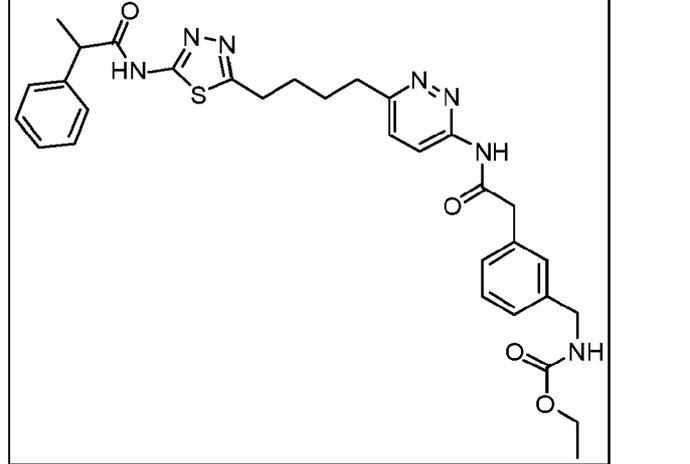
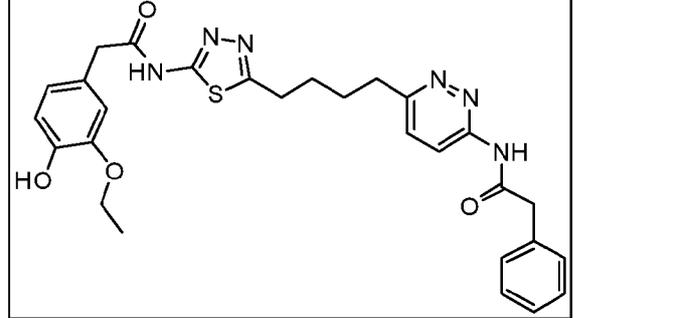
518		
519		
520		
521		
522		
523		
524		
525		

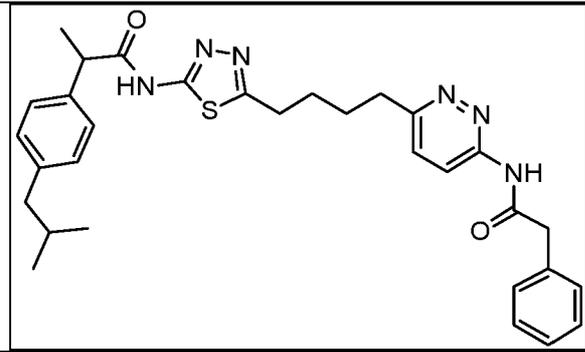
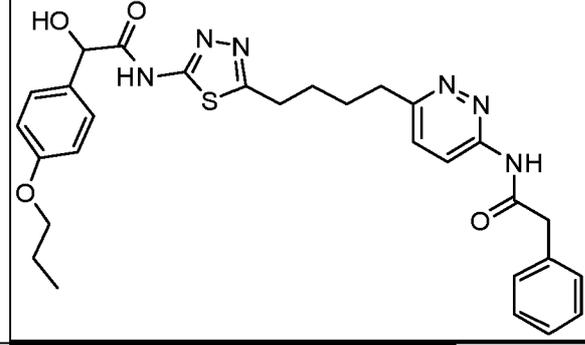
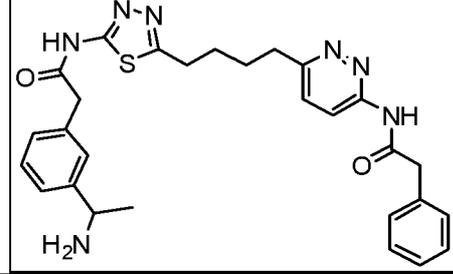
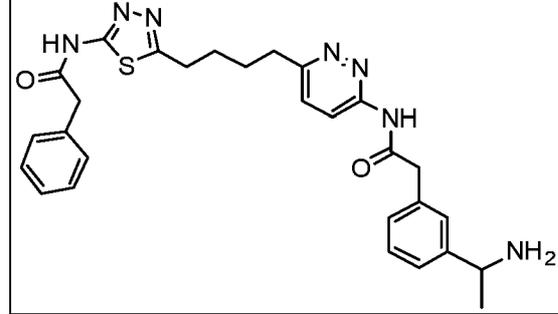
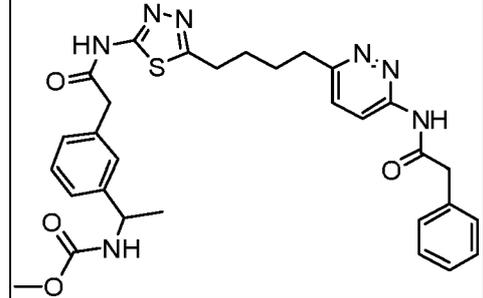
526		
528		
529		
530		
531		
532		
533		
534		

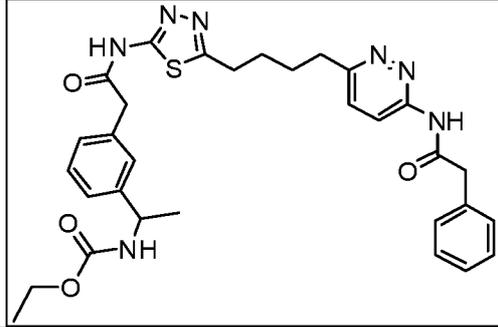
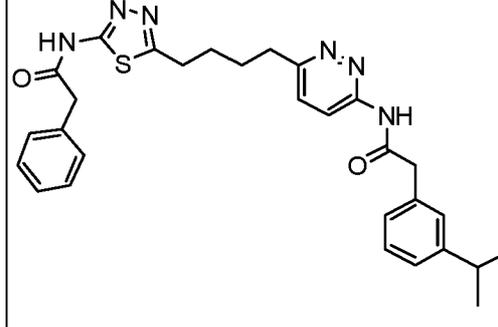
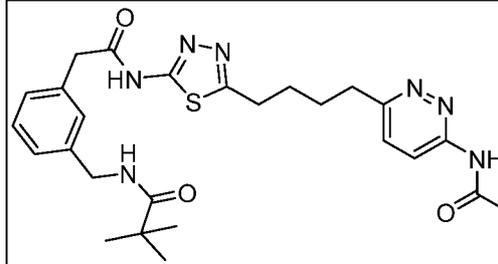
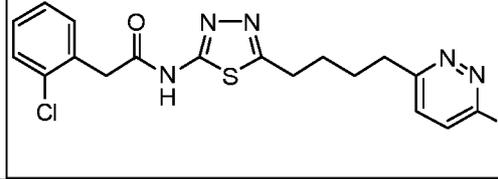
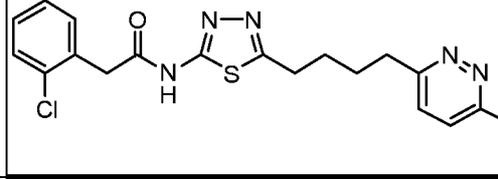
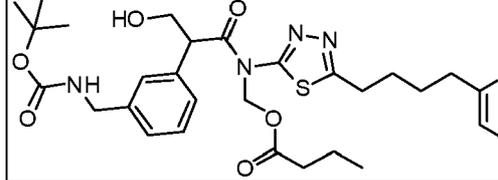
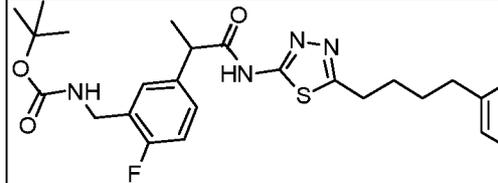
535		
536		
537		
538		
539		
540		

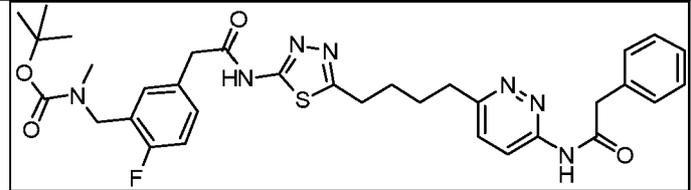
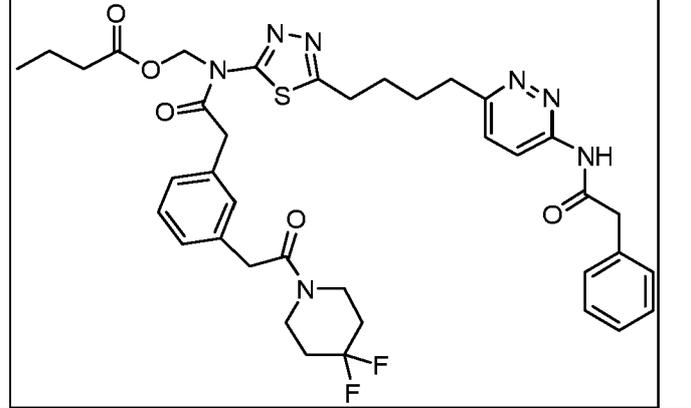
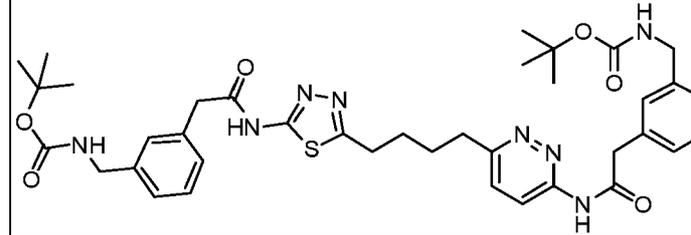
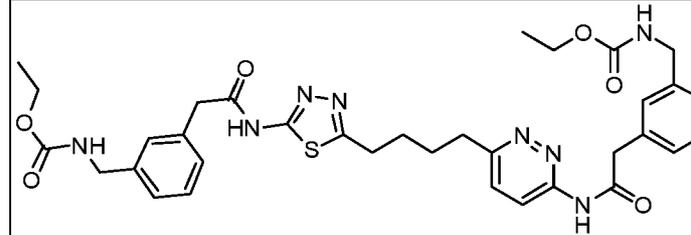
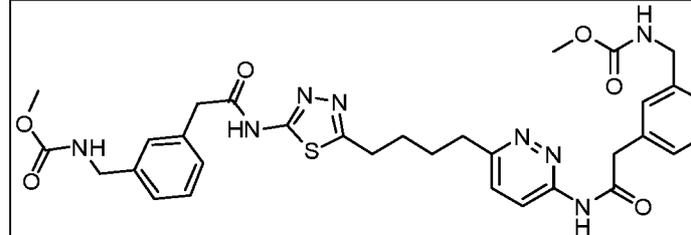
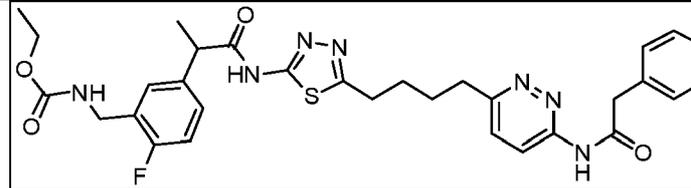
541		
542		
543		
544		
545		

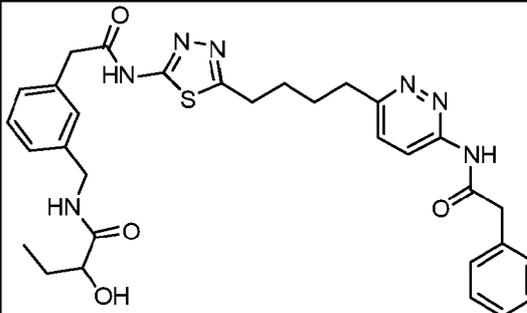
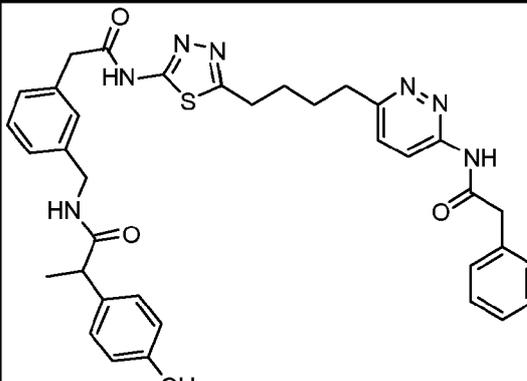
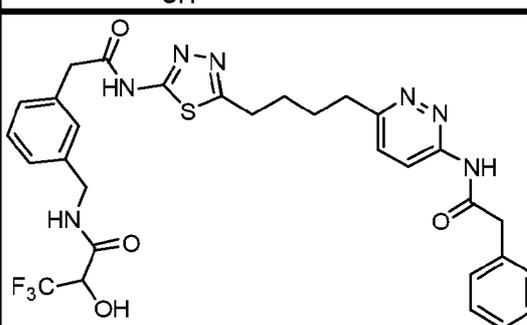
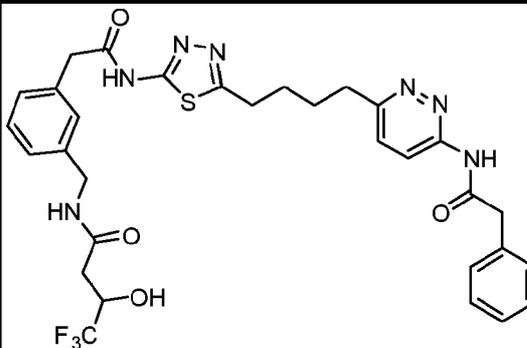
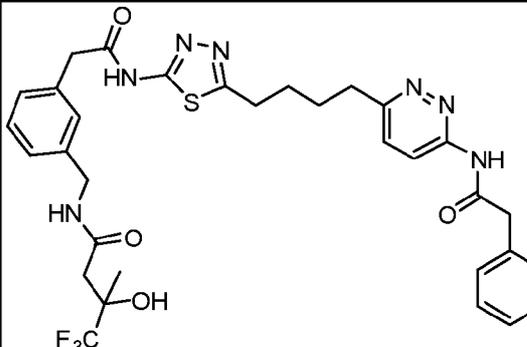
546		
547		
548		
549		
550		
551		

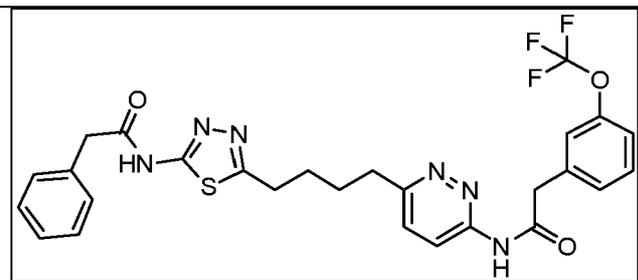
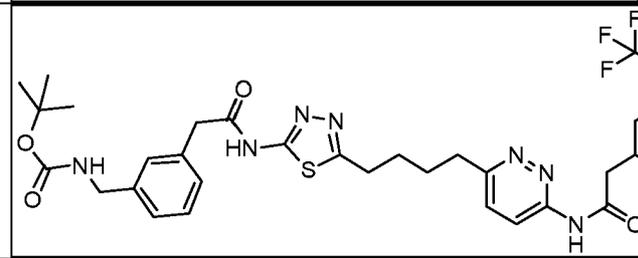
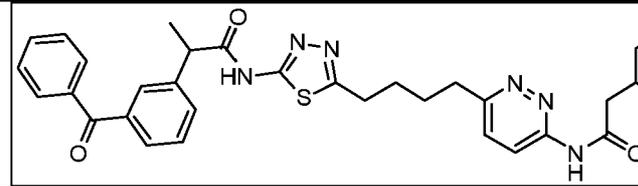
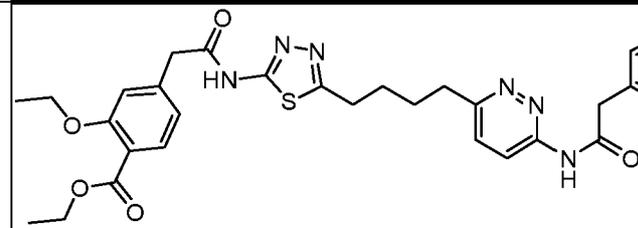
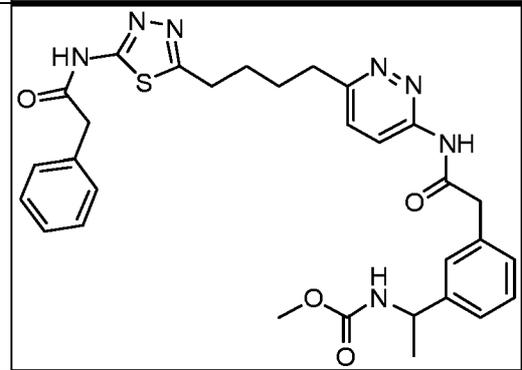
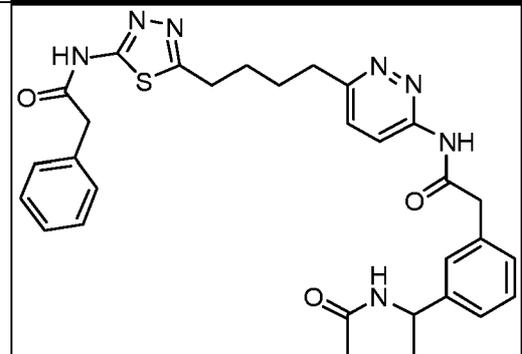
552		
553		
554		
555		
556		

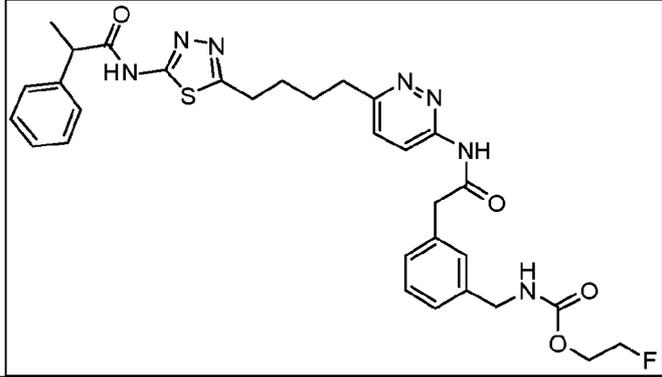
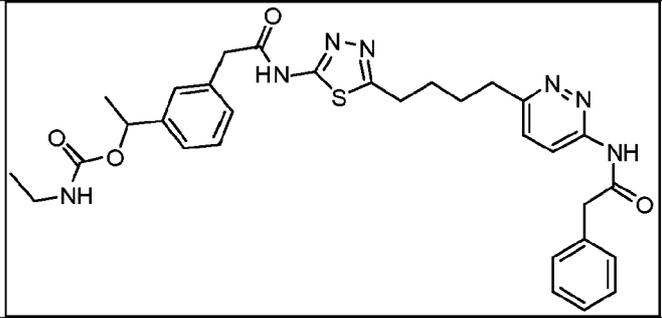
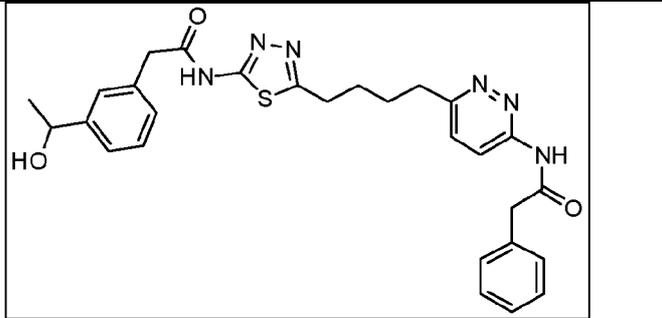
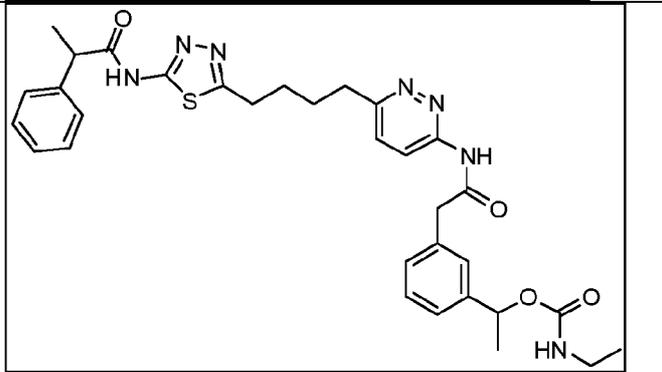
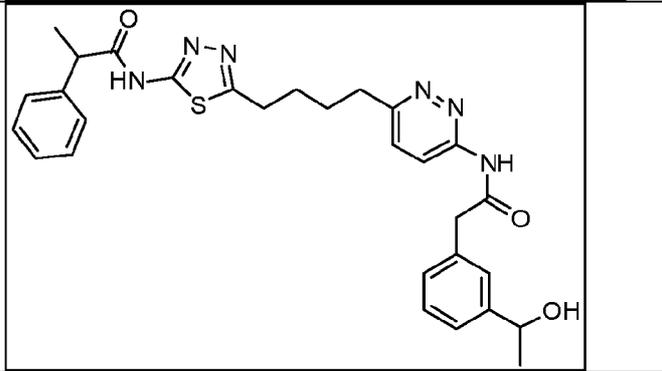
557		
558		
559		
560		
561		

562		
563		
564		
565		
566		
567		
568		

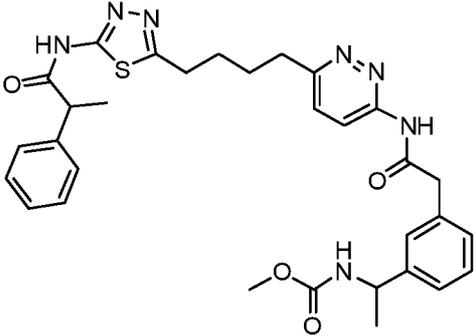
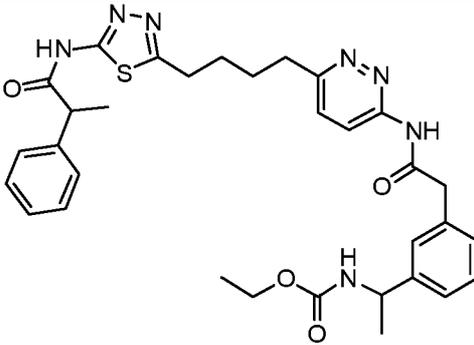
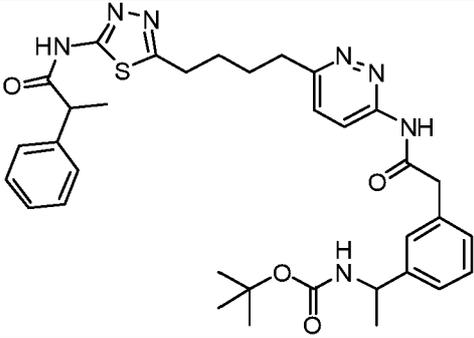
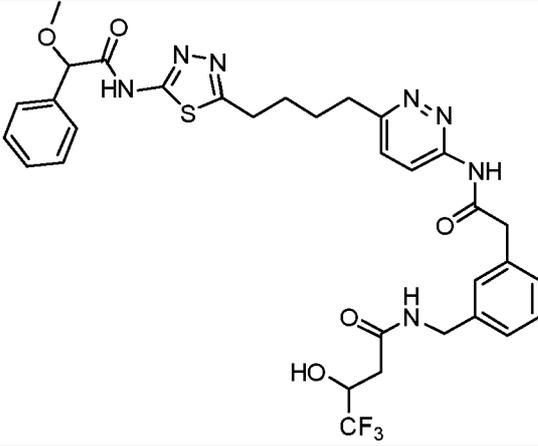
569		
570		
571		
572		
573		
574		

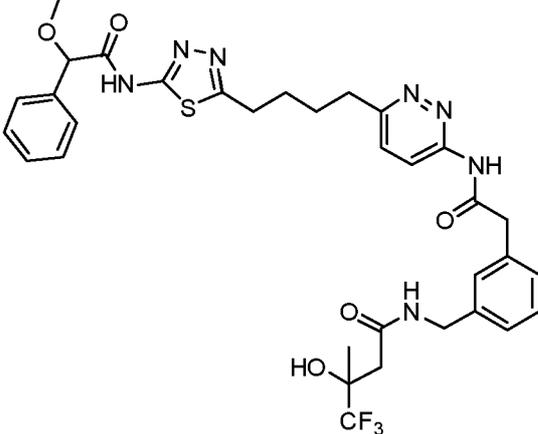
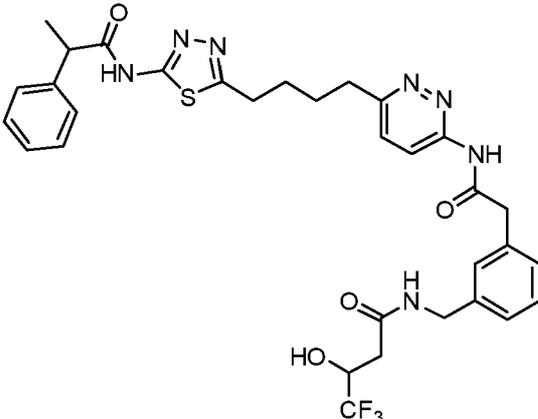
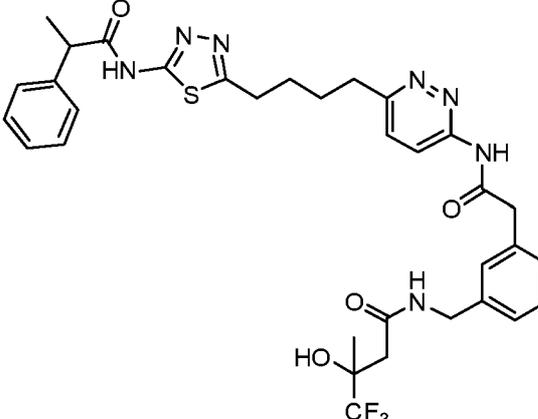
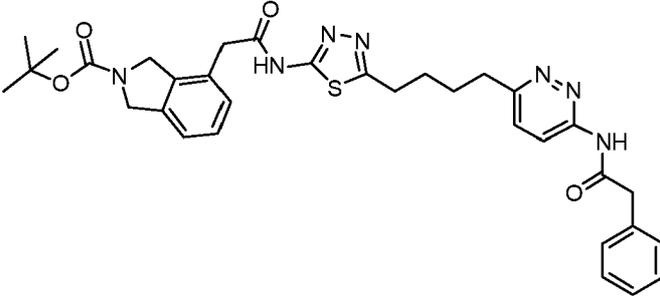
575		
576		
577		
578		
579		

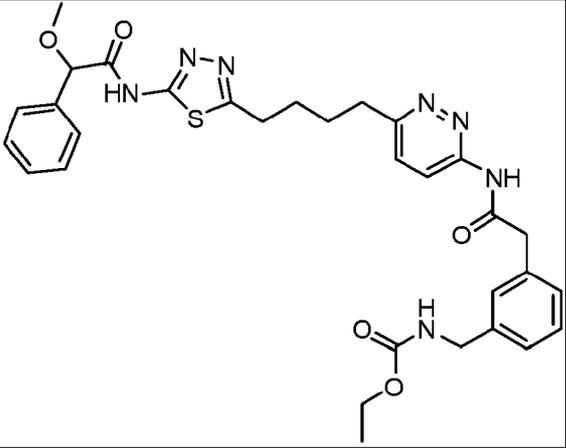
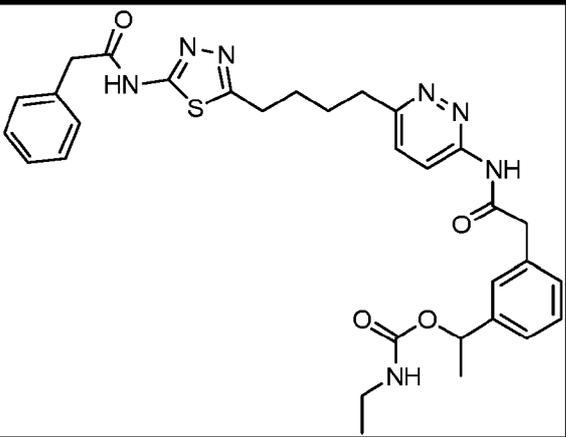
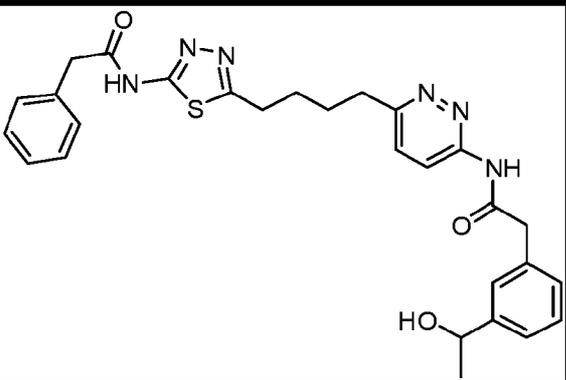
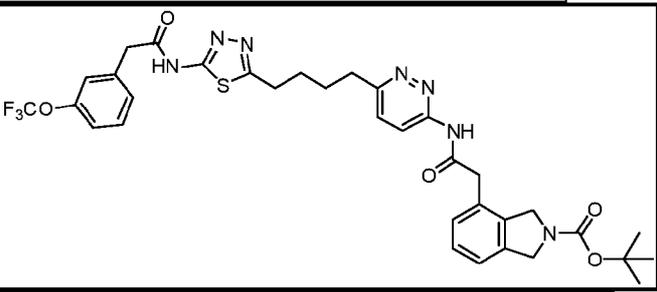
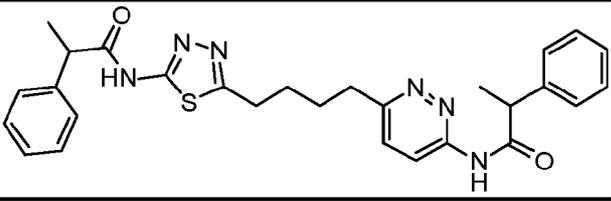
585		
586		
587		
588		
589		
590		

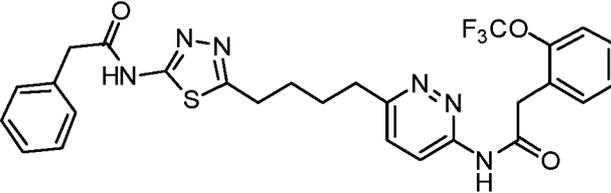
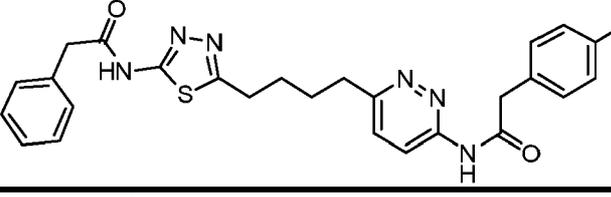
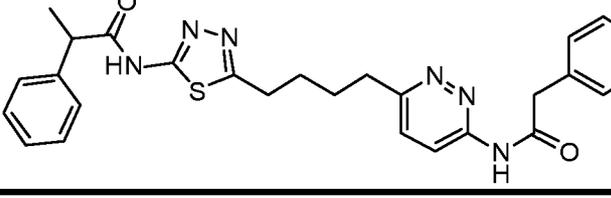
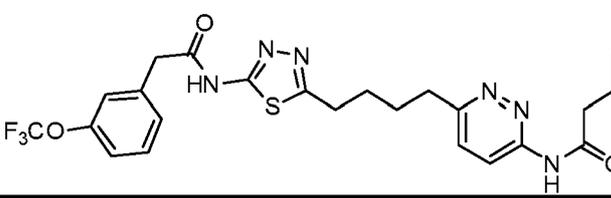
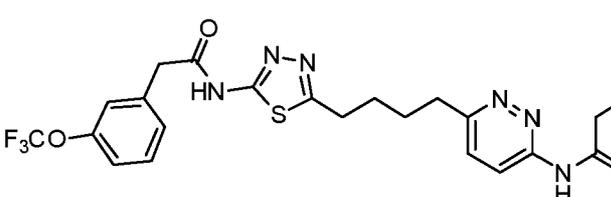
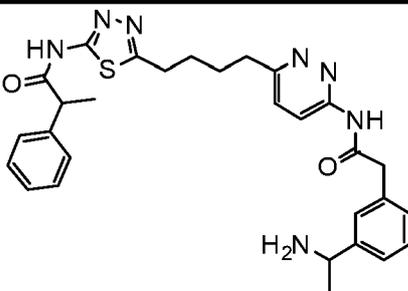
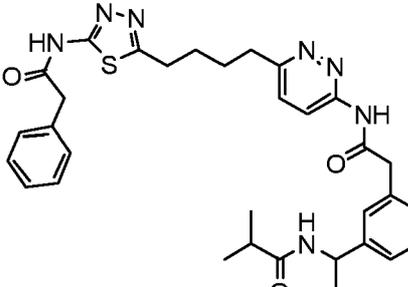
591		
592		
593		
594		
595		

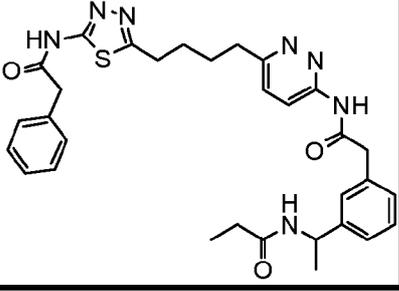
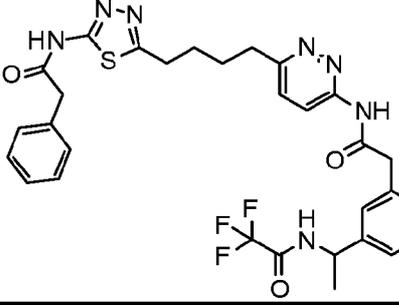
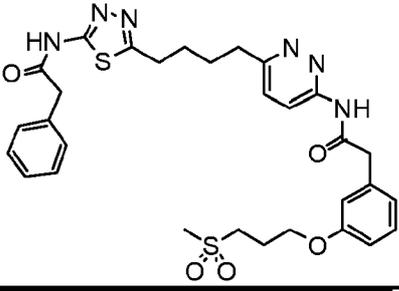
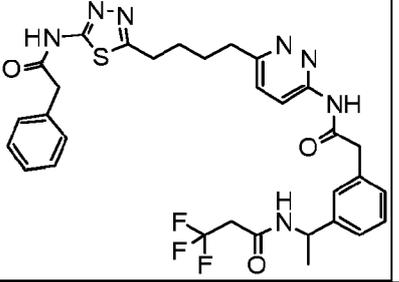
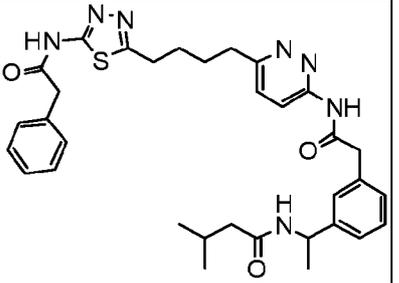
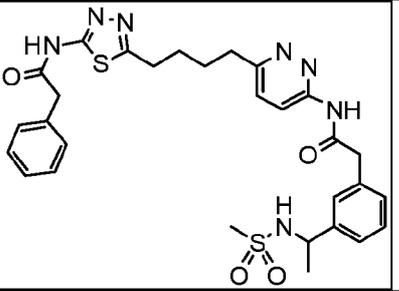
596	
597	
598	
599	
600	

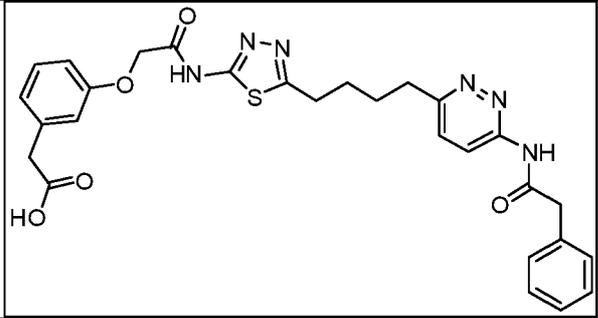
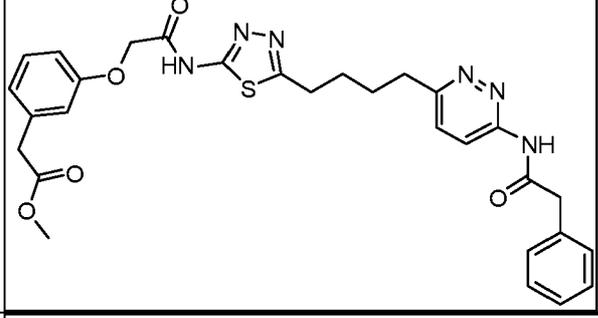
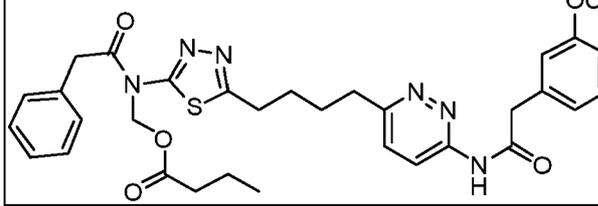
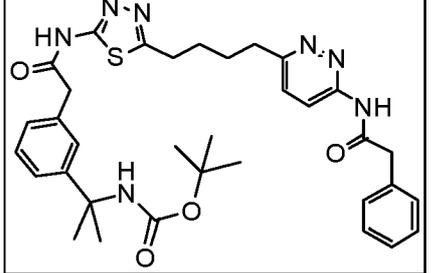
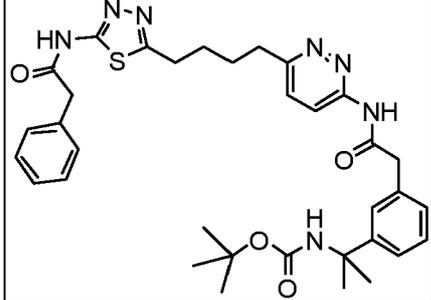
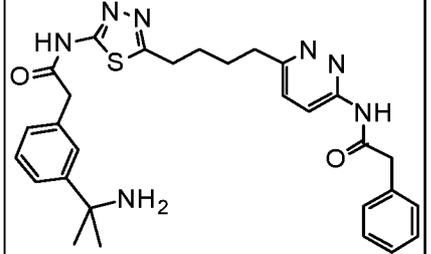
601		
602		
603		
604		

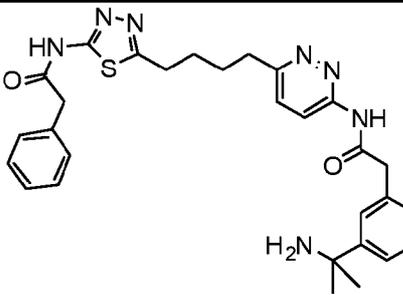
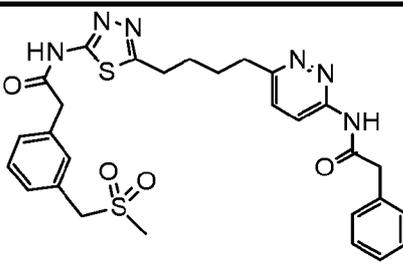
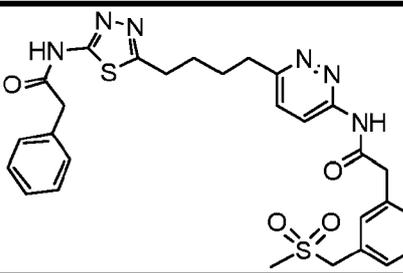
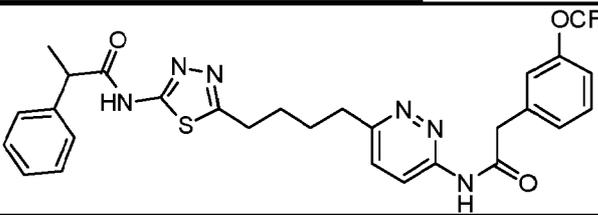
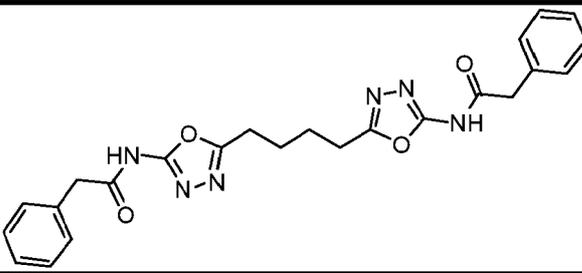
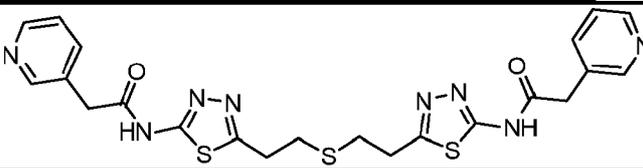
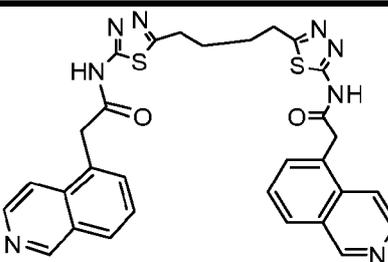
605		
606		
607		
608		

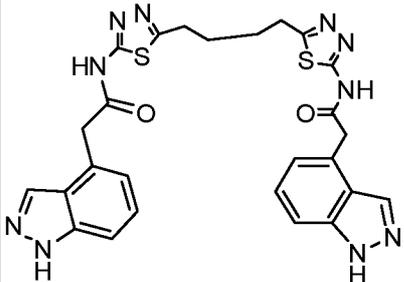
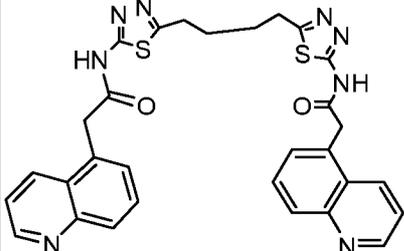
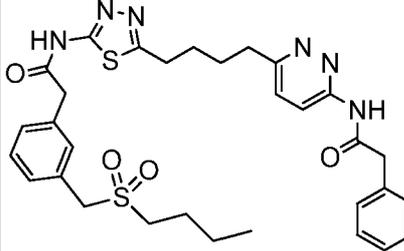
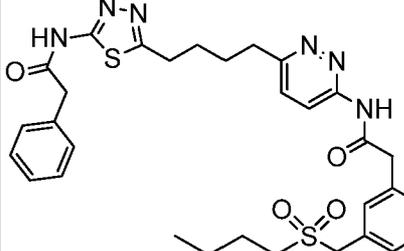
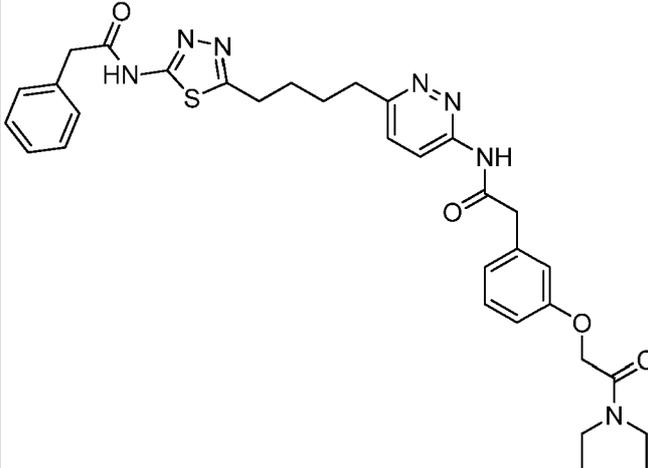
609		
610		
611		
612		
613		

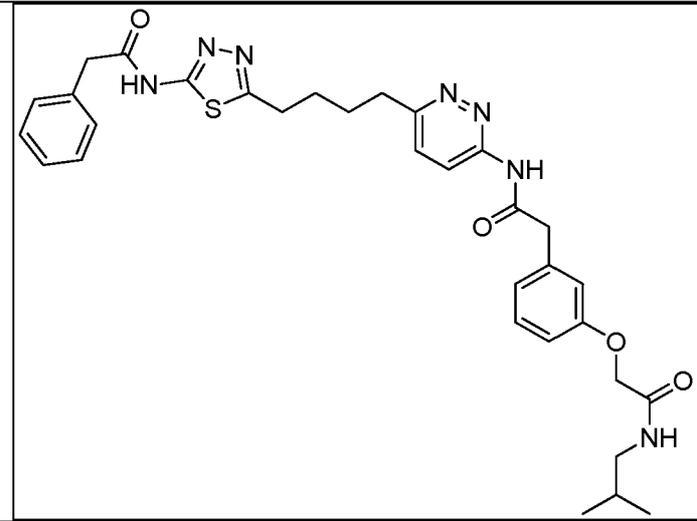
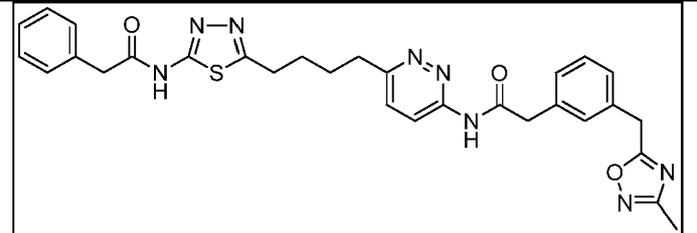
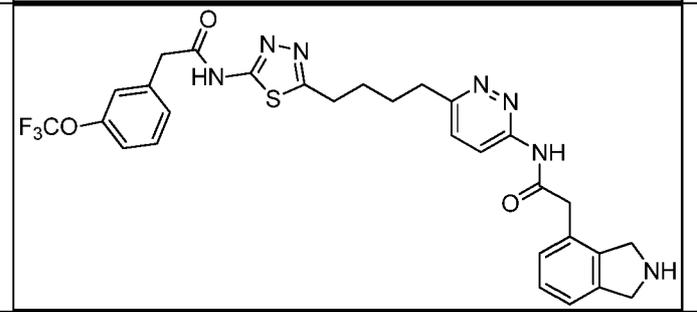
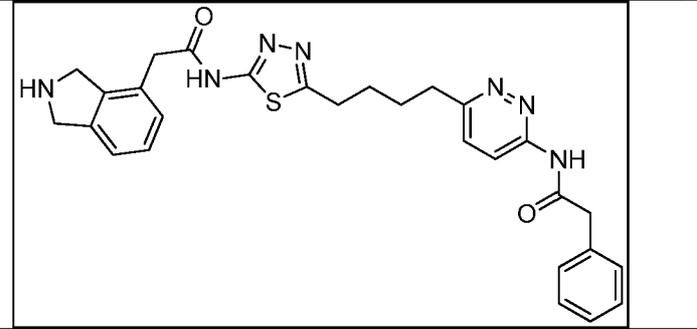
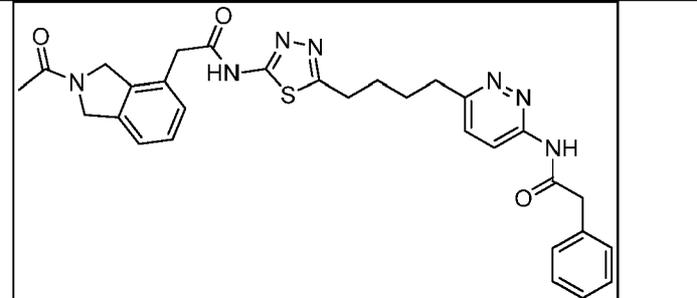
614		
615		
616		
617		
618		
619		
620		

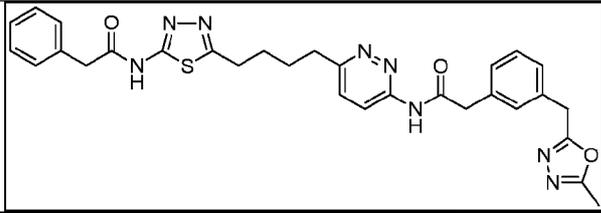
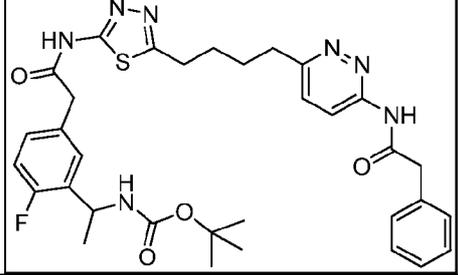
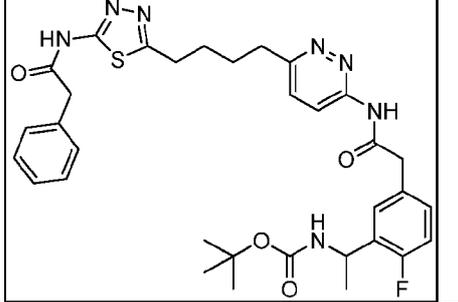
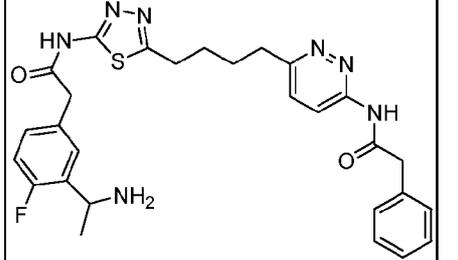
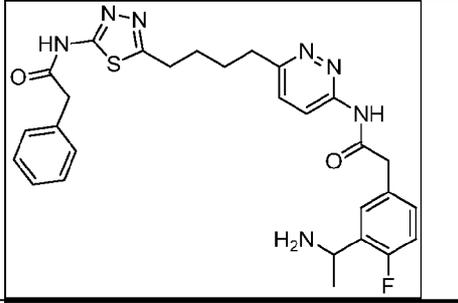
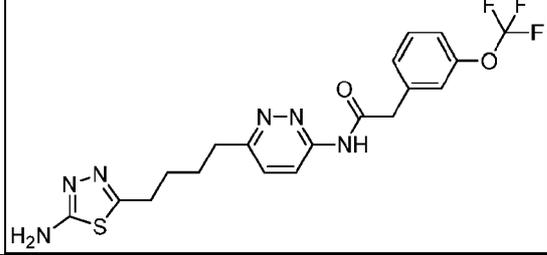
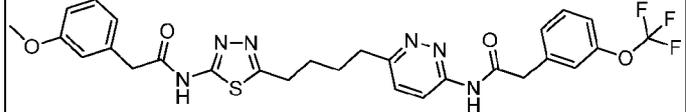
621		
622		
623		
624		
625		
626		

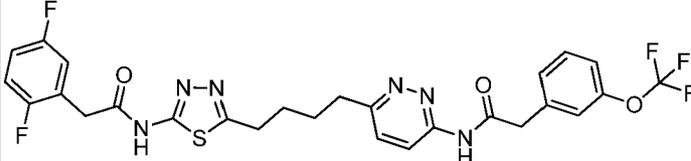
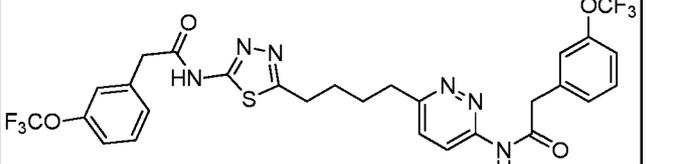
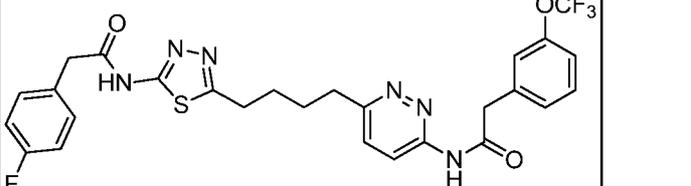
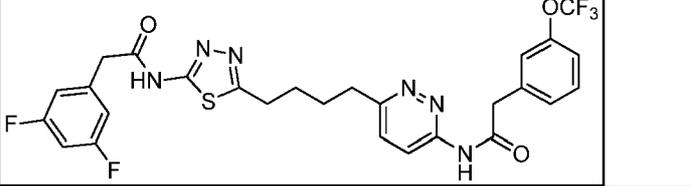
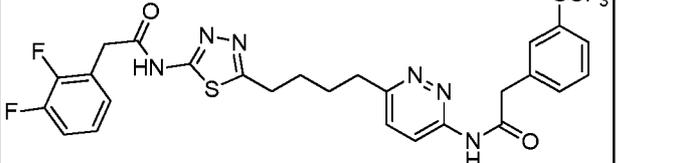
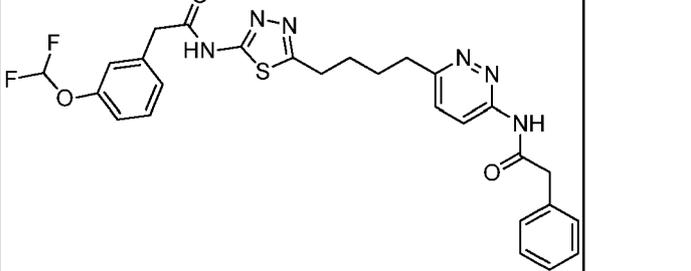
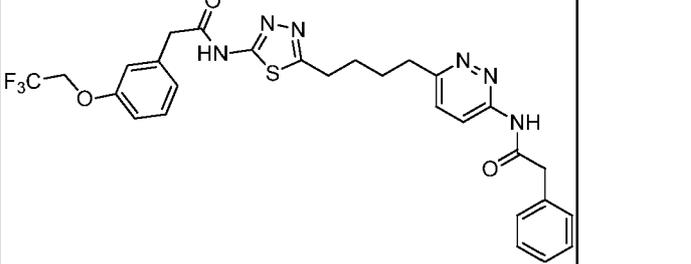
627		
628		
629		
630		
631		
632		

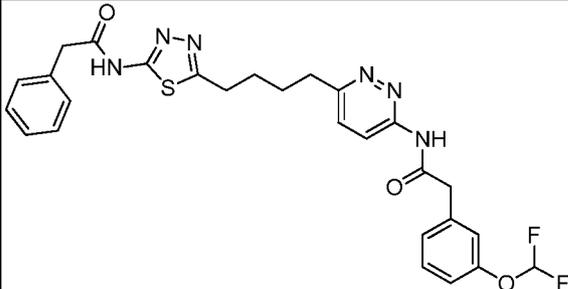
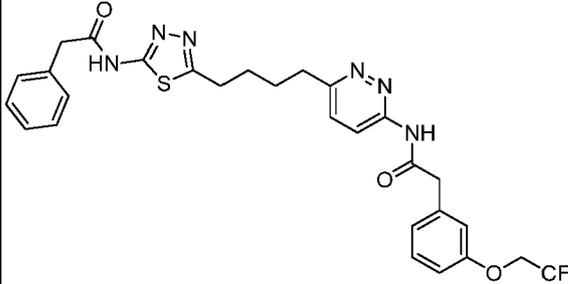
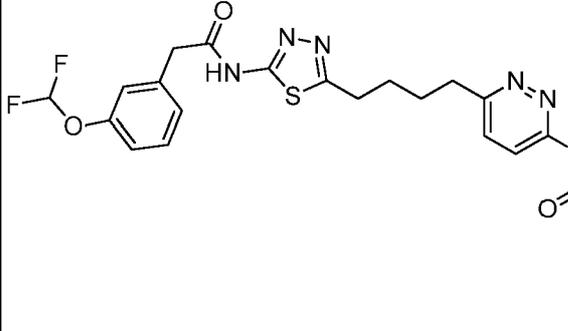
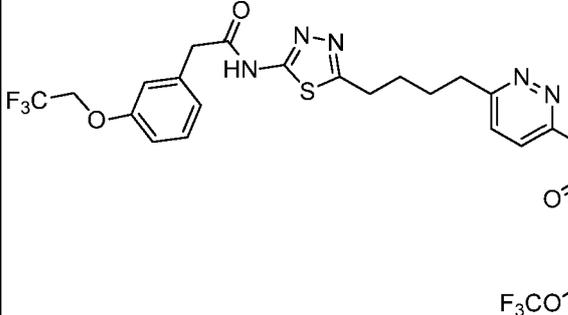
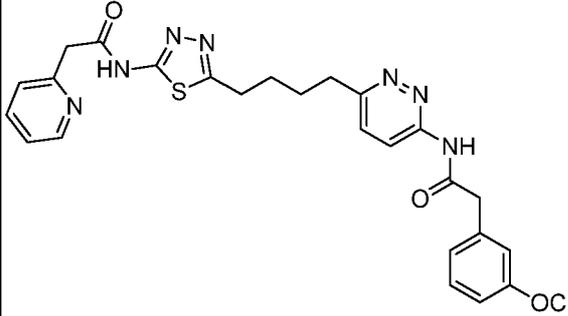
633		
634		
635		
636		
637		
638		
639		

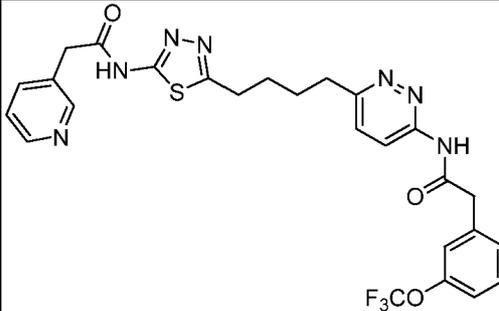
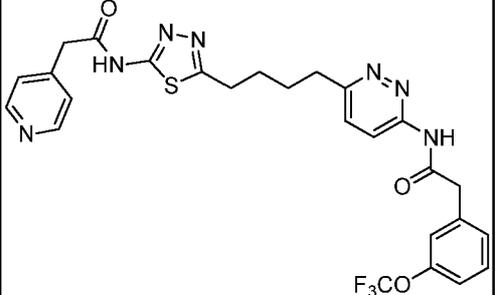
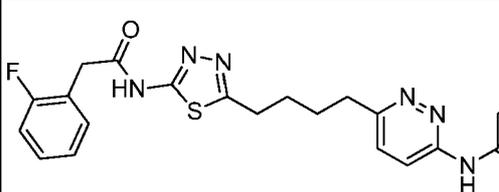
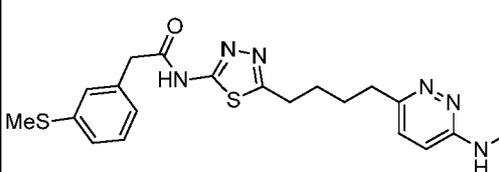
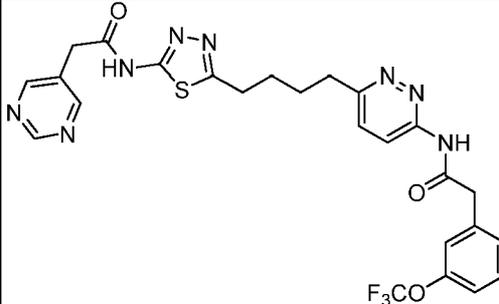
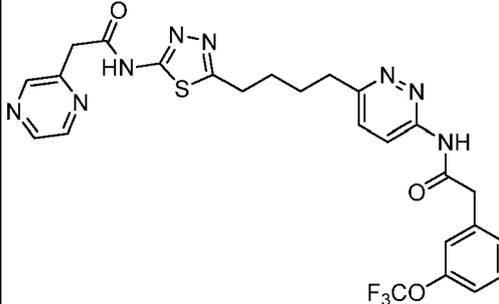
640		
641		
644		
645		
646		

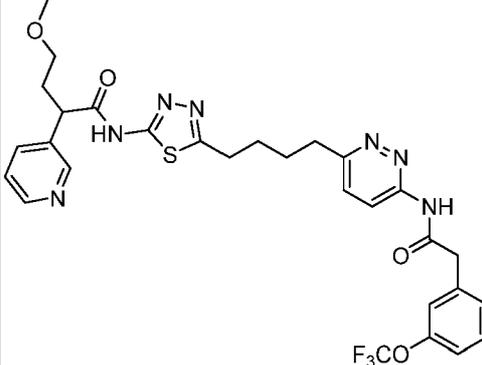
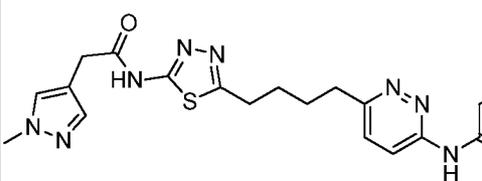
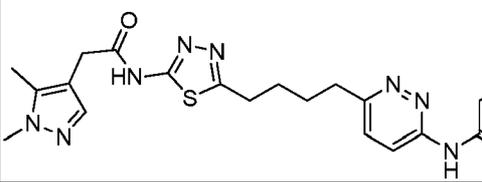
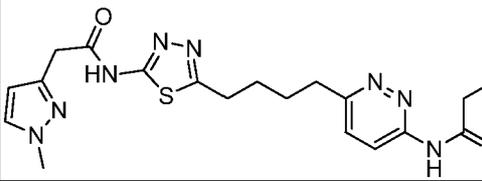
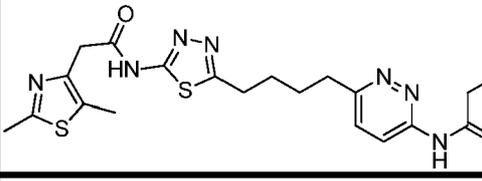
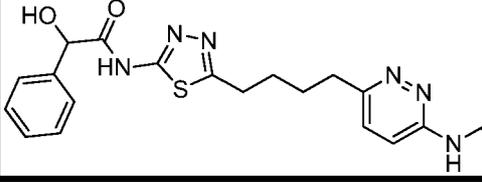
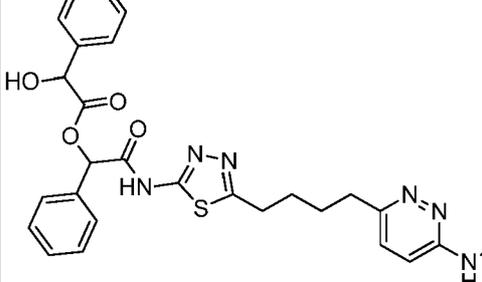
647		
648		
649		
650		
651		

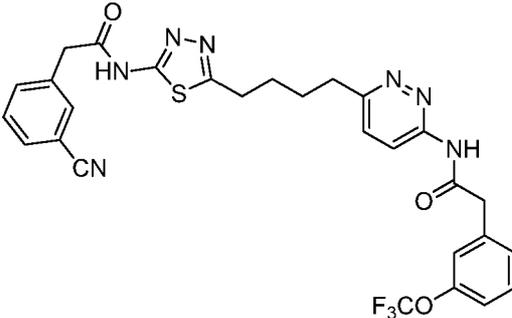
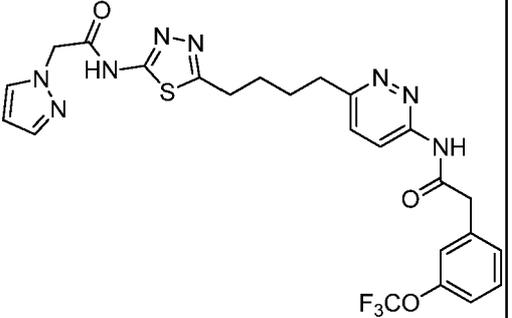
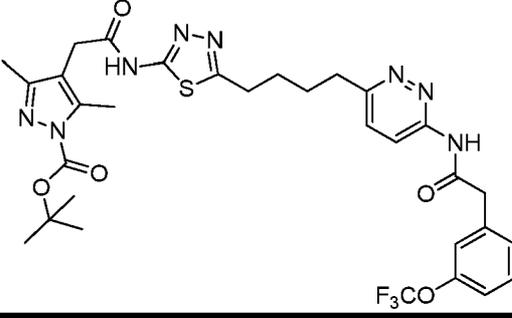
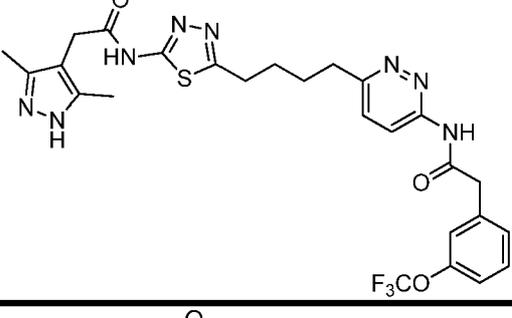
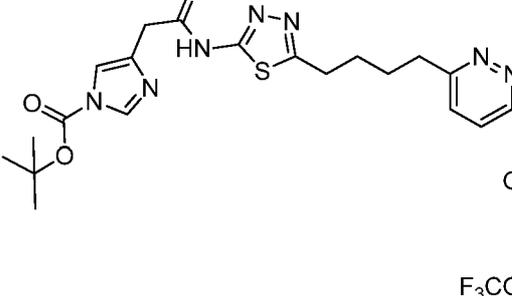
652		
653		
654		
655		
656		
657		
658		

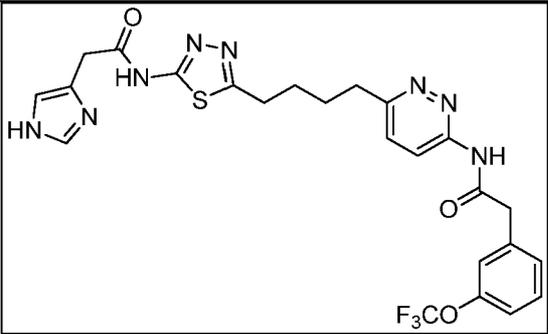
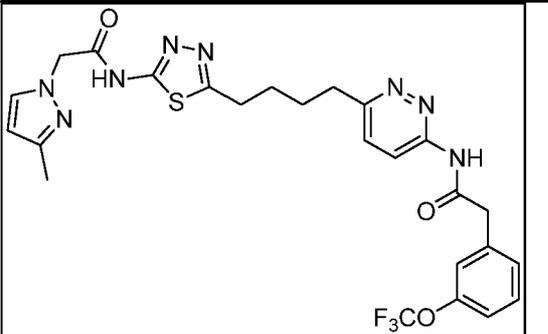
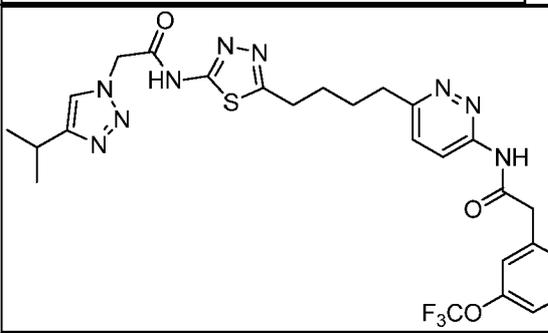
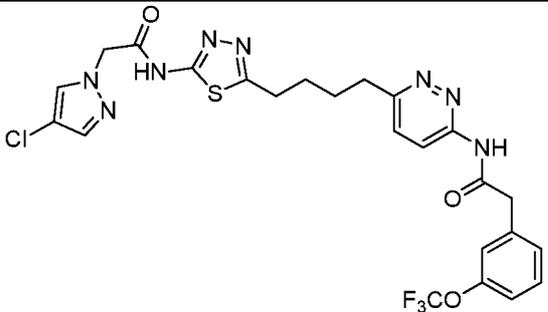
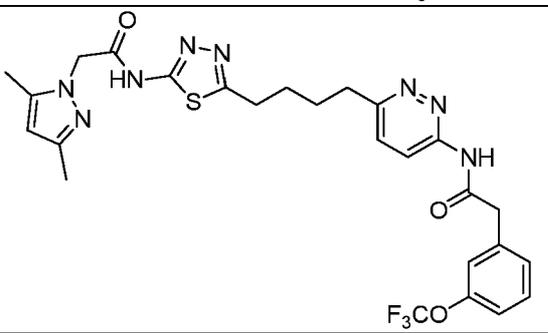
659	
660	
661	
662	
663	
664	
665	

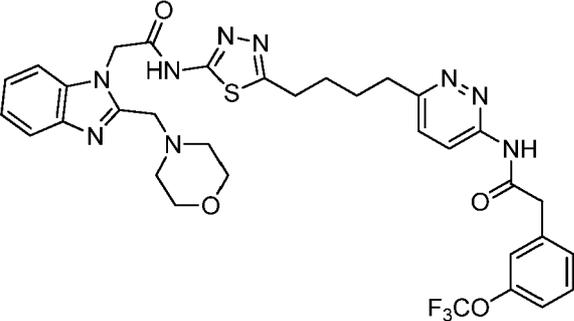
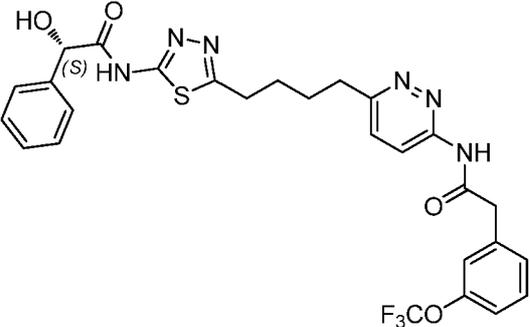
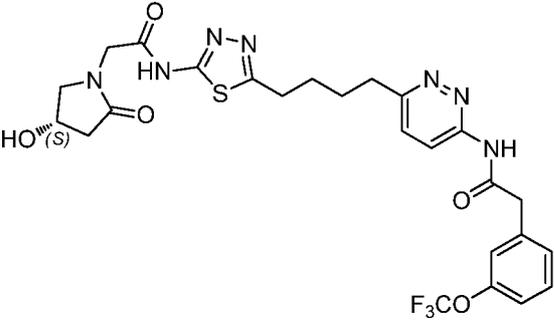
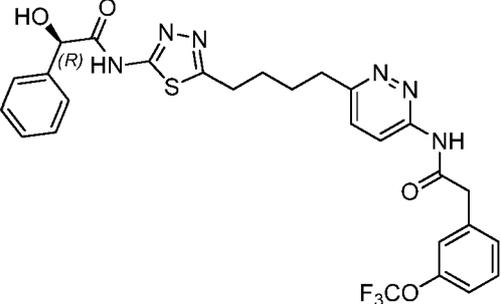
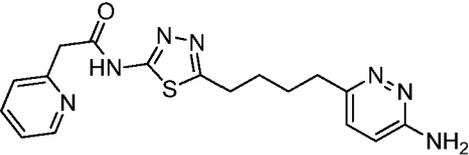
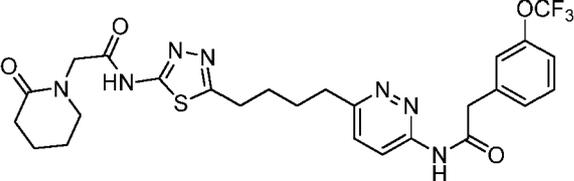
666	 <chem>O=C(NCc1ccccc1)c2nn(s2)CCCCc3ccn(c3)NC(=O)Cc4ccc(OC(F)F)cc4</chem>	
667	 <chem>O=C(NCc1ccccc1)c2nn(s2)CCCCc3ccn(c3)NC(=O)Cc4ccc(OC(F)(F)F)cc4</chem>	
668	 <chem>O=C(NCc1ccc(OC(F)F)cc1)c2nn(s2)CCCCc3ccn(c3)NC(=O)Cc4ccc(OC(F)(F)F)cc4</chem>	
669	 <chem>O=C(NCc1ccc(OC(F)(F)F)cc1)c2nn(s2)CCCCc3ccn(c3)NC(=O)Cc4ccc(OC(F)(F)F)cc4</chem>	
670	 <chem>O=C(NCc1ccccn1)c2nn(s2)CCCCc3ccn(c3)NC(=O)Cc4ccc(OC(F)(F)F)cc4</chem>	

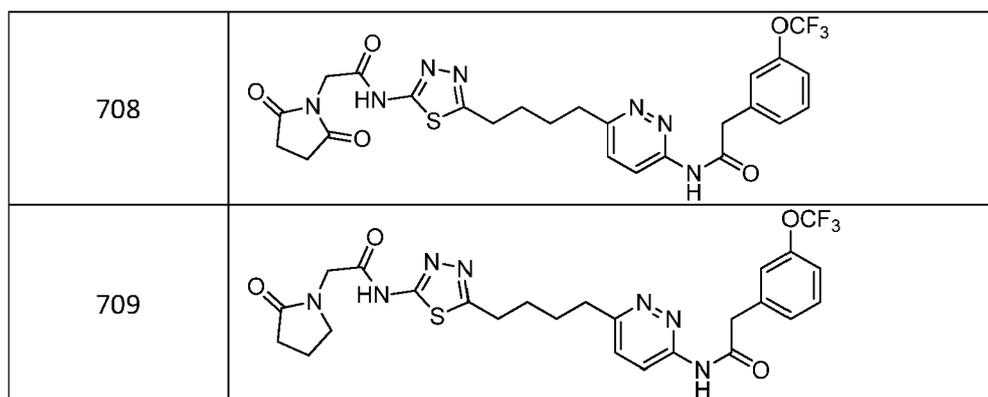
671		
672		
673		
674		
675		
676		

684		
685		
686		
687		
688		
689		
690		

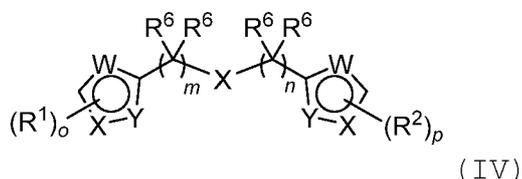
692	 <chem>O=C(NC1=NC=NC=C1C#N)CCNC2=NC(=S)N=N2CCCCCC3=CC=NC(=C3)NC(=O)CC4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F</chem>	
693	 <chem>O=C(NC1=CC=CC=C1)CCNC2=NC(=S)N=N2CCCCCC3=CC=NC(=C3)NC(=O)CC4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F</chem>	
694	 <chem>CC1=C(C)N(C)C(=N1)C(=O)OC(C)(C)C</chem> <chem>O=C(NC1=NC(=C(C)N1)C(=O)OC(C)(C)C)CCNC2=NC(=S)N=N2CCCCCC3=CC=NC(=C3)NC(=O)CC4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F</chem>	
695	 <chem>CC1=C(C)N=CN1</chem> <chem>O=C(NC1=NC(=C(C)N1)C)CCNC2=NC(=S)N=N2CCCCCC3=CC=NC(=C3)NC(=O)CC4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F</chem>	
696	 <chem>CC1=C(C)N(C)C(=N1)C(=O)OC(C)(C)C</chem> <chem>O=C(NC1=NC(=C(C)N1)C(=O)OC(C)(C)C)CCNC2=NC(=S)N=N2CCCCCC3=CC=NC(=C3)NC(=O)CC4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F</chem>	

697		
698		
699		
700		
701		

702	
703	
704	
705	
706	
707	



В некоторых вариантах осуществления способов лечения рака легких, описанных в настоящей заявке, ингибитор глутаминазы представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (IV):



где:

X представляет собой связь, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-CH=CH-$ или $-C(O)-$;

каждый W, Y и Z независимо представляет собой $-S-$, $-CH=$, $-O-$, $-N=$ или $-NH-$, при условии, что (1) по меньшей мере один из W, Y и Z не является $-CH=$, и (2) когда один из W представляет собой $-S-$ и Y в том же самом кольце представляет собой N, тогда Z в том же самом кольце не является $-CH=$;

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкилен- R^4 , $-N(R^3)-R^4$, $-N(R^3)-C(O)-R^4$, $-C(O)-N(R^3)-R^4$, $-N(R^3)-C(O)-O-R^4$, $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)-R^4$, $-O-C(O)-N(R^3)-R^4$, $-N(R^3)-C(O)-C_{1-6}$ алкилен- $C(O)-R^4$, $-N(R^3)-C(O)-C_{1-6}$ алкилен- $N(R^3)-C(O)-R^4$ или $-N(R^{3a})-C(O)-CH_2-N(R^3)-C(O)-R^4$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или арил;

каждый R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкенил, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклилалкил, гетероциклил, циклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых замещен 0-3 заместителями R^5 , или две смежные группы R^5 , взятые вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют гетероциклил, гетероарил, циклоалкил или арил;

каждый R^5 независимо представляет собой оксо ($=O$), C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, циано, галоген, $-OH$, $-SH$, $-OCF_3$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкил, $-NO_2$, $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-N(R^6)_2$, $-O-C(O)-C_{1-6}$ алкил, C_{3-7} циклоалкил, $(C_{3-7}$ циклоалкил)алкил, арил, арилокси, $-C(O)-$ арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклилалкил или гетероциклил, где каждый арил, гетероарил или гетероциклил дополнительно замещен 0-3 заместителями R^7 ;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, фтор, OH или C_{1-6} алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-OH$, $-SH$, циано, галоген, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкил, $-NO_2$, $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-N(R^6)_2$ или C_{1-6} алкокси;

m имеет значение 1, 2 или 3;

n имеет значение 1, 2 или 3; при условии, что когда X представляет собой связь, сумма m и n составляет от 3 до 6, и когда X представляет собой $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-CH=CH-$ или $-C(O)-$, сумма m и n составляет от 2 до 4;

o имеет значение 1, 2 или 3; и

r имеет значение 1, 2 или 3;

при условии, что: (1) когда X представляет собой $-S-$, m и n оба имеют значение 2, каждый R^6 представляет собой H , тогда (i) R^1 и R^2 не могут оба представлять собой $-NHC(O)-R^4$, где R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, моноциклический арил, моноциклический гетероарил, моноциклический аралкил, моноциклический гетероаралкил, и каждый член R^4 замещен 0-3 заместителями R^5 ; и (ii) R^1 и R^2 не могут оба представлять собой $-NHC(O)O$ -метил, $-NHC(O)O$ -этил, $-NHC(\pm)-6$ -пиримидин-2,4(1H,3H)-дионил или $-NHC(O)NH$ -фенил где указанный фенил в группе $-NHC(O)NH$ -фенил необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из метила, нитро и галогена;

(2) когда X представляет собой $-S-$, m и n оба имеют значение 1, каждый R^6 представляет собой H , тогда (i) R^1 и R^2 не могут оба представлять собой $-NH$ -фенил или $-NH$ -4-метокси-фенил;

(3) когда X представляет собой связь, сумма m и n равна 3, каждый R^6 представляет собой H , тогда R^1 и R^2 не могут оба

представлять собой NHC(O)-фенил ;

(4) когда X представляет собой связь, m и n оба имеют значение 2, каждый R^6 представляет собой H, тогда R^1 и R^2 не могут оба представлять собой -NHC(O)-фуранил , -NHC(O)-фенил , $\text{-NHC(O)-о-метокси-фенил}$, -NHC(O)-C_{1-6} алкил, -NH-бензил или -NH-фенил , где указанный фенил в группе -NH-фенил замещен 0-3 заместителями R^5 ;

(5) когда X представляет собой связь, сумма m и n равна 5, каждый R^6 представляет собой H, тогда R^1 и R^2 не могут оба представлять собой -NHC(O)-C_{1-6} алкил, $\text{-NHC(O)-циклогексил}$ или -NH-фенил , где указанный фенил в группе -NH-фенил необязательно замещен метилом; и

(6) когда X представляет собой связь, m и n оба имеют значение 3, каждый R^6 представляет собой H, тогда R^1 и R^2 не могут оба представлять собой NH-фенил .

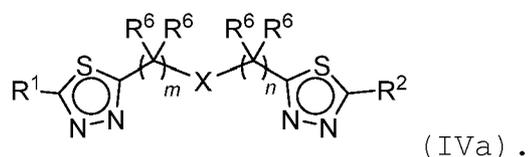
В некоторых вариантах осуществления W представляет собой -S- , каждый Y представляет собой -N= , и каждый Z представляет собой -N= .

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой -CH= , каждый Z представляет собой -O- , и каждый Y представляет собой -N= .

В некоторых вариантах осуществления o имеет значение 1 и p имеет значение 1.

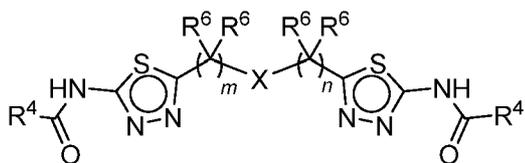
В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 и R^2 представляет собой $\text{-N(R}^3\text{)-C(O)-O-R}^4$.

В некоторых вариантах осуществления соединение, имеющее структуру формулы (IV), имеет структуру формулы (IVa):



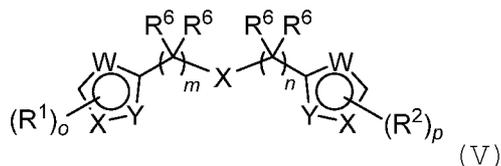
В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 являются одинаковыми.

В некоторых вариантах осуществления соединение, имеющее структуру формулы (IV), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (IVb):



(IVb).

В некоторых вариантах осуществления способов лечения рака легких, описанных в настоящей заявке, ингибитор глутамина представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (V):



(V)

где:

X представляет собой C₃-C₇ циклоалкилен;

каждый W, Y и Z независимо представляет собой -S-, -CH=, -O-, -N= или -NH-, при условии, что по меньшей мере один из W, Y и Z не является -CH=;

каждый R¹ и R² независимо представляет собой -NH₂, -N(R³)-C(O)-R⁴, -C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-O-R⁴, -N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴ или -N(R³)-C(O)-SR⁴;

каждый R³ независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил или арил;

каждый R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆ алкил, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил или гетероциклил, каждый из которых замещен 0-3 заместителями R⁵;

каждый R⁵ независимо представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, -O-C₁₋₆ алкиленC₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ тиоалкокси, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, C₃₋₇ циклоалкилалкил, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклилалкил, гетероциклил, циано, галоген, оксо, -OH, -OCF₃, -OCHF₂, -SO₂-C₁₋₆ алкил, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-C₁₋₆ алкил, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)S(O)₁₋₂-C₁₋₆ алкил, -S(O)₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, -C₁₋₆ алкилен-N(R⁷)₂, где указанный алкил, C₁₋₆ алкокси, -O-C₁₋₆ алкиленC₁₋₆алкокси, C₁₋₆ тиоалкокси, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, C₃₋₇ циклоалкилалкил, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклилалкил, гетероциклил, -SO₂-C₁₋₆алкил, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-C₁₋₆ алкил, -

$C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ алкил, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$ или $-C_{1-6}$ алкилен- $N(R^7)_2$ необязательно замещен 0-3 заместителями R^8 ; или две смежные группы R^5 , взятые вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, фтор, C_{1-6} алкил, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$ или C_{1-6} алкокси;

каждый R^7 независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-OH$, $-N(R^7)_2$ или C_{1-6} алкокси, $-O-C_{1-6}$ алкилен C_{1-6} алкокси, CN , NO_2 , $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)S(O)_{1-2}C_{1-6}$ алкил или $-S(O)_2N(R^7)_2$;

m имеет значение 0, 1 или 2;

n имеет значение 0, 1 или 2;

o имеет значение 1, 2 или 3; и

p имеет значение 1, 2 или 3; при условии, что (1) когда X представляет собой незамещенный циклопропил, R^1 и R^2 не могут оба представлять собой NH -фенил; и (2) X является отличным от замещенного циклобутила или замещенного циклопентила.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $-S-$, каждый Y представляет собой $-N=$, и каждый Z представляет собой $-N=$.

В некоторых вариантах осуществления o имеет значение 1 и p имеет значение 1.

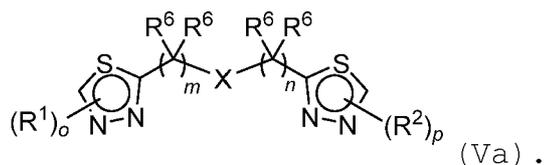
В некоторых вариантах осуществления m имеет значение 0 и n имеет значение 0. Альтернативно, m и n каждый может иметь значение 1.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 являются отличными друг от друга. Альтернативно, R^1 и R^2 могут быть одинаковыми.

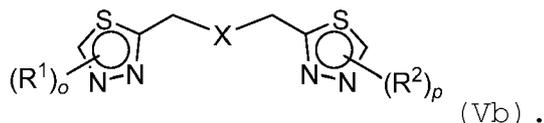
В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 каждый представляет собой $-N(R^3)-C(O)-O-R^4$, где каждый R^3 представляет собой водород и каждый R^4 представляет собой аралкил или гетероаралкил, каждый из которых замещен 0-3 заместителями R^5 .

В некоторых вариантах осуществления соединение, имеющее структуру формулы (V), представляет собой соединение, имеющее

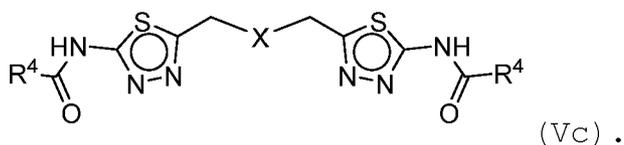
структуру формулы (Va):



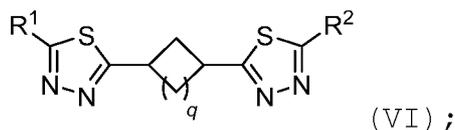
В некоторых вариантах осуществления соединения, имеющее структуру формулы (V), представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (Vb):



В некоторых вариантах осуществления соединения, имеющее структуру формулы (V), имеет структуру формулы (Vc):

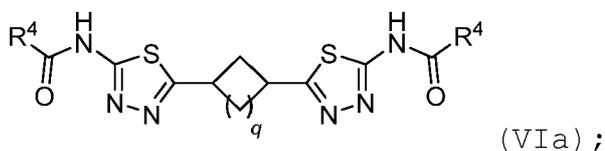


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) представляет собой соединение формулы (VI):



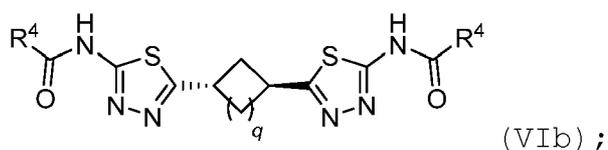
где q имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) имеет структуру формулы (VIa):



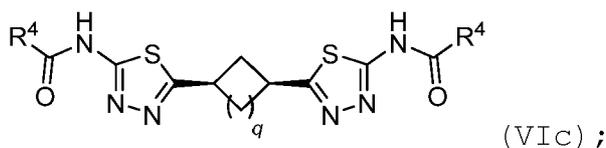
где q имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) имеет структуру формулы (VIb):



где q имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V) имеет структуру формулы (VIc):



где q имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4.

Соединения формул IV - VI показаны в Приложении А. В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из любого из соединений, раскрытых в Приложении А.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут представлять собой пролекарства соединений любой из формул I-VI, например, где гидроксил в исходном соединении представлен в виде сложного эфира или карбоната, или карбоновая кислота, присутствующая в исходном соединении, представлена в виде сложного эфира. В некоторых таких вариантах осуществления пролекарство метаболизируется до активного исходного соединения *in vivo* (например, сложный эфир гидролизуется до соответствующего гидроксила или карбоновой кислоты).

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть рацемическими. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение по изобретению может иметь больше чем 30% эи (энантиомерный избыток), 40% эи, 50% эи, 60% эи, 70% эи, 80% эи, 90% эи или даже 95% или больше эи. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут иметь более одного стереоцентр. В некоторых таких вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть обогащены одним или несколькими диастереомерами. Например, соединение по изобретению может иметь больше чем 30% ди (дистереомерный избыток), 40% ди, 50% ди, 60% ди, 70% ди, 80% ди, 90% ди или даже 95% или больше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики рака легких с использованием соединения любой из формул I-III или его

фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики рака легких с использованием соединения любой из формул IV-VI (например, соединения любой из формул (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc), (VI), (VIa), (VIb) или (VIc)) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен для предоставления преимущественно одного энантиомера соединения (например, формулы I, II или III или формулы IV-VI). Энантиомерно обогащенная смесь может включать, например, по меньшей мере 60 мол.% одного энантиомера или больше, предпочтительно по меньшей мере 75, 90, 95 или даже 99 мол.%. В некоторых вариантах осуществления соединение, обогащенное одним энантиомером, по существу не содержит другой энантиомер, где по существу не содержит означает, что это вещество составляет меньше чем 10%, или меньше чем 5%, или меньше чем 4%, или меньше чем 3%, или меньше чем 2%, или меньше чем 1% по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединения. Например, если композиция или смесь соединения содержит 98 грамм первого энантиомера и 2 грамм второго энантиомера, она может быть указана как содержащая 98 мол.% первого энантиомера и только 2% второго энантиомера.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен для обеспечения преимущественно одного диастереомера соединения (например, формулы I-III или формулы IV-VI). Диастереомерно обогащенная смесь может включать, например, по меньшей мере 60 мол.% одного диастереомера, или более предпочтительно по меньшей мере 75, 90, 95 или даже 99 мол.%.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет фармацевтический препарат, подходящий для введения пациенту, такому как человек, для лечения рака легких, включающий эффективное количество любого из соединений, показанных выше (например, соединения любой из формул I-III или любой из формул IV-VI), и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления

фармацевтические препараты могут быть предназначены для применения в лечении или профилактике состояния или заболевания, описанного в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты имеют достаточно низкую пирогенную активность, что делает их подходящими для введения пациенту, такому как человек.

Соединения любой из показанных выше структур можно использовать для получения лекарственных средств для лечения любых заболеваний или состояний, раскрытых в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, относящегося к способам идентификации пациента с раком легких, который может получить пользу от лечения ингибитором глутаминазы, ингибитор глутаминазы для введения пациенту может представлять собой любое из соединений, описанных в настоящей заявке, например, соединение любой из формул I-III или любой из формул IV-VI.

II. ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФЕРМЕНТА

Глутамин играет важную роль в качестве носителя азота, углерода и энергии. Он используется для синтеза мочевины в печени, для почечного аммониягенеза, для глюконеогенеза и в качестве респираторного топлива для многих клеток. Преобразование глутамина в глутамат инициируется митохондриальным ферментом глутаминазой ("GLS"). Существуют две основные формы этого фермента, К-тип и L-тип, которые различаются их K_m значениями для глутамина и ответом на глутамат, где K_m значение, или константа Михаэлиса, представляет собой концентрацию субстрата, необходимую для достижения полумаксимальной скорости. L-тип, также известный как "печеночный тип" или GLS2, имеет высокое значение K_m для глутамина и является глутамат-резистентным. К-тип, также известный как "почечный тип" или GLS1 или "KGA", имеет низкое значение K_m для глутамина и ингибируется глутаматом. Альтернативная сплайс-форма GLS1, называемая глутаминазой С или "GAC", была недавно идентифицирована и имеет характеристики активности подобные GLS1. В некоторых вариантах осуществления соединения могут

селективно ингибировать GLS1, GLS2 и GAC. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединения селективно ингибируют GLS1 и GAC.

Помимо того, что они служат в качестве основных строительных блоков синтеза белков, аминокислоты, как было показано, вносят вклад во многие процессы, критические для роста и деления клеток, и это особенно касается раковых клеток. Почти все определения рака включают ссылку на разрегулированную пролиферацию. Различные исследования метаболизма глутамина в раке показывают, что многие опухоли являются алчными потребителями глутамина. Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к применению соединений, описанных в настоящей заявке, для лечения рака легких.

При том, что многие раковые клетки зависят от экзогенного глутамина для выживания, степень зависимости от глутамина среди подтипов опухолевых клеток может сделать популяцию клеток более чувствительной к уменьшению глутамина.

В некоторых случаях онкогенные мутации промотируют метаболизм глутамина. В некоторых вариантах осуществления присутствие такой мутации может указывать на восприимчивость определенного типа рака к лечению ингибитором глутаминазы. Например, некоторые типы немелкоклеточного рака легких могут характеризоваться мутацией в гене, кодирующем KRAS, или гене, кодирующем EGFR, и в некоторых вариантах осуществления эти типы рака являются особенно чувствительными к лечению ингибитором глутаминазы.

Поэтому в некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения рака легких у пациента, включающим: а) определение того, характеризуется или нет рак легких KRAS-мутацией или EGFR-мутацией; и б) если рак легких характеризуется KRAS-мутацией или EGFR-мутацией, то введение пациенту эффективного количества ингибитора глутаминазы.

В некоторых других вариантах осуществления изобретение относится к способам идентификации пациента с раком легких, который может получить пользу от лечения ингибитором глутаминазы, включающим определение, содержит или нет клетка

рака легких пациента KRAS-мутацию или EGFR-мутацию, где KRAS-мутация или EGFR-мутация в клетках рака легких пациента указывает на то, что пациент может получить пользу от лечения ингибитором глутаминазы.

В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация или EGFR-мутация приводит к другой аминокислотной последовательности KRAS или EGFR (например, относительно формы дикого типа (преобладающей)). В других вариантах осуществления KRAS-мутация или EGFR-мутация приводит к другому уровню экспрессии или активности KRAS или EGFR (например, по сравнению с подобной клеткой дикого типа). KRAS-мутация может включать, например, аминокислотные замены в KRAS, например, в 12-, 13-, 19-, 59- или 61-положении. Примеры KRAS-мутаций включают G12S, G12C, L19F, G13V и G13D. EGFR-мутация может включать, например, мутацию (например, делецию) в гене (например, в киназном домене). Примеры мутаций в гене включают делецию экзона 19 EGFR. Мутация EGFR также может включать аминокислотную замену в EGFR. Примеры мутаций EGFR включают L858R и T790M.

Мутацию можно определить либо непосредственно, например, путем геномного анализа или генного зондирования, или опосредованно, например, путем измерения относительных уровней генных продуктов для определения аномальных уровней экспрессии. Уровни экспрессии фермента можно определить различными способами, и количественное определение является относительным, основанным на конкретном стандарте для каждого анализа. Результаты можно использовать для получения генетического профиля, где уровни некоторых генов, мРНК или являющихся результатом этого продуктов экспрессии образуют характерную сигнатуру, которую можно использовать для характеристики типов клеток.

Способы определения присутствия мутации в гене, представляющем интерес, известны из уровня техники. Подходящие способы для определения, существует или нет конкретная мутация в гене, включают, например, Саузерн-блот (см., например, Sambrook et al. (*supra*)), ПЦР-анализ в режиме реального времени (см., например, Oliver et al. (2000) *J Mol Diagnostics* 2(4):202-208),

анализ нуклеиновокислотных чипов, аллель-специфическую ПЦР (например, количественную аллель-специфическую ПЦР), пиросеквенирование, ДНК-секвенирование (например, химическое секвенирование методом Сангера) или использование молекулярных маяков (например, Tyagi et al. (1998) *Nat Biotechnol* 16:49-53; Abravaya et al. (2003) *Clin Chem Lab Med* 41:468-474; и Mullah et al. (1999) *Nucleos Nucleot* 18:1311-1312, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте).

Для определения генотипа с использованием Саузерн-блот анализа, сначала геномную ДНК выделяют из биологического образца, полученного от субъекта (например, пациента-человека), например, с использованием детергента (например, NP40 и/или додецилсульфат натрия) и расщепления протеиназой K, с последующей экстракцией хлоридом натрия и промывкой этанолом экстрагированной ДНК. Области ДНК, содержащие мутацию, представляющую интерес, могут быть амплифицированы с использованием ПЦР. Ампликоны можно подвергнуть геле-электрофорезу для разделения нуклеиновых кислот по размеру и затем перенести на твердую подложку, такую как нитроцеллюлозная мембрана. Для определения присутствия генной мутации в биологическом образце можно осуществить контактирование твердой подложки, содержащей ампликоны, с детектируемо-меченным комплементарным олигонуклеотидным зондом, который специфически гибридизуется с нуклеиновой кислотой, содержащей мутацию, в подходящих жестких условиях. Связывание зонда с ампликоном указывает на присутствие соответствующей нуклеиновой кислоты, содержащей мутацию, в биологическом образце.

В другом примере конкретный генотип также можно определить с использованием анализов нуклеиновых кислот. Например, геномную ДНК, выделенную из биологического образца, можно амплифицировать с использованием ПЦР, как описано выше. Можно осуществить детектируемое мечение ампликонов в процессе ПЦР-амплификации (например, с использованием одного или нескольких детектируемо-меченных дезоксинуклеотидов (dNTPs)) или после процесса амплификации с использованием различных химических или

ферментативных методов, таких как ник-трансляция. После амплификации и мечения детектируемо-меченные ампликоны затем подвергают контактированию с множеством наборов полинуклеотидных зондов, где каждый набор содержит один или несколько полинуклеотидных (например, олигонуклеотидных) зондов, специфических для (и способных к связыванию) соответствующего ампликона, и такое множество содержит много наборов зондов, каждый из которых соответствует отдельному ампликону. Как правило, наборы зондов связаны с твердой подложкой, и положение каждого набора зондов предварительно определяется на твердой подложке. Связывание детектируемо-меченного ампликона с соответствующим зондом из набора зондов указывает на присутствие генной мутации, амплифицированной таким образом, в биологическом образце. Подходящие условия и способы для определения генных мутаций с использованием нуклеиновокислотных чипов более подробно описаны, например, в Lamu et al. (2006) *Nucleic Acids Research* 34(14): e100; Публикации Европейской патентной заявки № 1234058; Публикациях патентных заявок США №№ 20060008823 и 20030059813; и Патенте США № 6410231; раскрытие каждого из этих документов включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

Любые из способов определения генной мутации, необязательно, могут быть осуществлены в форматах, которые обеспечивают возможность быстрого получения, обработки и анализа множества образцов.

RAS-белки представляют собой малые ГТФазы, которые проходят цикл между неактивной гуанозиндифосфат (ГДФ)-связанной и активной гуанозинтрифосфат (ГТФ)-связанной формами. RAS-белки являются центральными медиаторами на пути ниже от сигнализации рецептора фактора роста, и поэтому являются критическими для клеточной пролиферации, выживания и дифференциации. Были идентифицированы три разных RAS гена человека: KRAS (гомологичен онкогену из вируса саркомы крыс Кирстена), HRAS (гомологичен онкогену из вируса саркомы крыс Харви) и NRAS (изначально выделенный из нейробластомы человека). Хотя различные RAS-гены являются высокогомологичными, оказалось, что они функционально

отличаются.

RAS вовлечен в патогенез некоторых типов рака. Фактически, примерно 15-25% пациентов с аденокарциномой легкого имеют опухоль-ассоциированные KRAS-мутации. Наиболее распространенные мутации включают замену аминокислоты в положениях 12, 13, 59 или 61. Результатом является устойчивый сигнал пролиферации (т.е. конститутивная активация) в клетке. Эти активирующие мутации в RAS-гене приводят к конститутивной активации RAS ГТФазы, даже в отсутствие сигналов фактора роста. Другой тип мутации, приводящий к повышенной RAS-активности, представляет собой амплификацию гена, кодирующего RAS (хромосома 12p12), приводящую к повышенным уровням экспрессии RAS. Поэтому, в некоторых вариантах осуществления, мутация в KRAS или в EGFR представляет собой активирующую мутацию. Примечательно, что KRAS-мутации особенно типичны для рака толстой кишки, рака легких и панкреатического рака. См. Riely, et al. ("KRAS Mutations in NSCLC" Proceedings of the American Thoracic Society, 2009, Vol. 6, 201-205), описывающий KRAS-мутации в немелкоклеточном раке легких.

Клетки, экспрессирующие онкогенный KRAS, демонстрируют повышенную утилизацию глутамина. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, типы рака, демонстрирующие KRAS-мутацию, являются особенно чувствительными к лечению ингибитором глутаминазы. В некоторых вариантах осуществления раковые клетки содержат мутированный ген, кодирующий KRAS. В некоторых вариантах осуществления мутация приводит к уровню экспрессии KRAS, который отличается от наблюдаемого в нормальных клетках легкого. В некоторых вариантах осуществления мутация приводит к уровню конститутивной активности KRAS, который отличается от наблюдаемого в нормальных клетках легкого. В некоторых вариантах осуществления мутация приводит к сверхэкспрессии или повышенной конститутивной активности KRAS по сравнению с нормальными клетками легкого. В некоторых вариантах осуществления мутация включает изменение последовательности KRAS.

EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) представляет

собой рецептор клеточной поверхности для членов семейства эпидермального фактора роста (EGF) внеклеточных белковых лигандов. Мутации, ассоциированные с EGFR-сверхэкспрессией, связывают с некоторыми типами рака, включая рак легких. Примерно 10% пациентов с немелкоклеточным раком легких (nsclс) в США и примерно 35% nsclс пациентов в Восточной Азии имеют опухоли, ассоциированные с EGFR-мутацией. Типично, EGFR-мутация возникает в области гена, который кодирует часть EGFR киназного домена. Обычно такие мутации приводят к амплификации гена, повышенной киназной активности EGFR и гиперактивации последующих сигнальных путей про-выживания. Обзор nsclс и EGFR мутаций см. в А. Kuykendall, et al. ("Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Case Report, Literature Review, and Treatment Recommendations" *Cancer Control*, 2014, V. 21, No. 1, 67-73).

В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению раковые клетки имеют мутированный ген, кодирующий EGFR. В некоторых вариантах осуществления мутация приводит к уровню экспрессии EGFR, который отличается от уровня в нормальных клетках легких. В некоторых вариантах осуществления мутация приводит к уровню конститутивной активности EGFR, который отличается от уровня в нормальных клетках легких. В некоторых вариантах осуществления мутация приводит к сверхэкспрессии или повышенной конститутивной активности EGFR по сравнению с нормальными клетками легких. В некоторых вариантах осуществления мутация включает изменение последовательности EGFR.

В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению мутация представляет собой амплификацию гена, кодирующего KRAS или EGFR.

В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению мутация представляет собой делецию гена, кодирующего KRAS или EGFR.

В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению мутация представляет собой вставку в гене, кодирующем KRAS или EGFR.

В некоторых вариантах осуществления мутация представляет

собой точечную мутацию, приводящую к изменению по меньшей мере одного аминокислотного остатка в аминокислотной последовательности KRAS или EGFR.

В некоторых вариантах осуществления рак ассоциирован с тканью мочевого пузыря, костного мозга, молочной железы, толстой кишки, почки, печени, легкого, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи или щитовидной железы. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления рак ассоциирован с тканью легкого. В некоторых таких вариантах осуществления рак легких представляет собой немелкоклеточную карциному легкого (nsclc).

В некоторых вариантах осуществления nsclc представляет собой аденокарциному легкого.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака легких дополнительно включает совместное введение лучевой терапии.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака легких дополнительно включает совместное введение одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических средств. Химиотерапевтические средства, которые можно совместно вводить с соединениями по изобретению, включают следующие: АВТ-263, аминоклутетимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназа, AZD5363, Bacillus Calmette-Guérin вакцина (бцж), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфан, камптотecin, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенэстрол, диэтилстильбэстрол, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстим, флударабин, флудрокортизон, фторурацил и 5-фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, гoserелин, гидроксимочевина, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, леналидоимид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлоретамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна,

метформин, метотрексат, милтефосин, митомицин, митотан, митоксантрон, МК2206, нилутамид, нокодазол, октреотид, оксалиплатин, олапариб, паклитаксел, памидронат, пентостатин, пазопаниб, перифосин, PF-04691502, пликамицин, помалидомид, порфимер, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, ромидепсин, рукапариб, селуметиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талазопариб, тамоксифен, темозолоимид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, титаноцен дихлорид, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин и вориностат (SANA). Например, химиотерапевтические средства, которые можно совместно вводить с соединениями по изобретению, включают следующие: аминоклутетимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназа, бцж, бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфан, камптотецин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, деметоксивиридин, дихлорацетат, диенэстрол, диэтилстильбэстрол, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстим, флударабин, флудрокортизон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, госерелин, гидроксимочевина, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, леналидоимид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлоретамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метформин, метотрексат, митомицин, митотан, митоксантрон, нилутамид, нокодазол, октреотид, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пентостатин, перифосин, пликамицин, помалидоимид, порфимер, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, тамоксифен, темозолоимид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, титаноцен дихлорид, топотекан, трастузумаб, третиноин, винбластин, винкристин, виндезин и винорелбин. В других вариантах осуществления химиотерапевтические средства, которые можно совместно вводить с

соединениями по изобретению, включают следующие: АВТ-263, дексаметазон, 5-фторурацил, PF-04691502, ромидепсин и вориностат (SAHA). В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению, описанных в настоящей заявке, химиотерапевтическое средство, совместно вводимое с соединениями по изобретению, представляет собой таксановое химиотерапевтическое средство, такое как паклитаксел или доцетаксел. В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению, описанных в настоящей заявке, химиотерапевтическое средство, совместно вводимое с соединениями по изобретению, представляет собой доксорубицин. В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению, описанных в настоящей заявке, соединение по изобретению вводят совместно с таксановым химиотерапевтическим средством (например, паклитакселом) и доксорубицином.

В некоторых вариантах осуществления способы включают совместное введение с химиотерапевтическим средством, выбранным из афатиниба дималеата, бевацизумаба, карбоплатина, церитиниба, цисплатина, кризотиниба, доцетаксела, доксорубицина гидрохлорида; эрлотиниба гидрохлорида, этопозида, gefitinibi, гемцитабина гидрохлорида, мехлоретамин гидрохлорида, метотрексата, паклитаксела, премотрекседа динатрия, расуцирумаба, топотекана гидрохлорида, винорелбина тартрата.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления способы включают совместное введение соединения СВ-839 (т.е. соединения формулы (III)) с селуметинибом. В некоторых таких вариантах осуществления комбинация СВ-839 и селуметиниба обеспечивает улучшенную терапевтическую эффективность в лечении рака по сравнению с терапевтической эффективностью каждого соединения отдельно.

Многие комбинированные терапии были разработаны для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно совместно вводить с комбинированной терапией. Примеры комбинированных терапий, с которыми можно совместно вводить соединения по изобретению, представлены в Таблице 2.

Примеры комбинированных терапий для лечения рака

Название	Терапевтические средства
ABV	Доксорубицин, Блеомицин, Винбластин
ABVD	Доксорубицин, Блеомицин, Винбластин, Дакарбазин
АС (Молочная железа)	Доксорубицин, Циклофосфамид
АС (Саркома)	Доксорубицин, Цисплатин
АС (Нейробластома)	Циклофосфамид, Доксорубицин
АСЕ	Циклофосфамид, Доксорубицин, Этопозид
АСе	Циклофосфамид, Доксорубицин
AD	Доксорубицин, Дакарбазин
AP	Доксорубицин, Цисплатин
ARAC-DNR	Цитарабин, Даунорубицин
B-CAVe	Блеомицин, Ломустин, Доксорубицин, Винбластин
BCVPP	Кармустин, Циклофосфамид, Винбластин, Прокарбазин, Преднизон
BEACOPP	Блеомицин, Этопозид, Доксорубицин, Циклофосфамид, Винкристин, Прокарбазин, Преднизон, Филграстим
BER	Блеомицин, Этопозид, Цисплатин
BIP	Блеомицин, Цисплатин, Ифосфамид, Месна
BOMP	Блеомицин, Винкристин, Цисплатин, Митомицин
CA	Цитарабин, Аспарагиназа
CAVO	Цисплатин, Метотрексат, Блеомицин, Винкристин
CAF	Циклофосфамид, Доксорубицин, Фторурацил
CAL-G	Циклофосфамид, Даунорубицин, Винкристин, Преднизон, Аспарагиназа
CAMP	Циклофосфамид, Доксорубицин, Метотрексат, Прокарбазин
CAP	Циклофосфамид, Доксорубицин, Цисплатин
CaT	Карбоплатин, Паклитаксел
CAV	Циклофосфамид, Доксорубицин, Винкристин
CAVE ADD	CAV и Этопозид

CA-VP16	Циклофосфамид, Доксорубицин, Этопозид
CC	Циклофосфамид, Карбоплатин
CDDP/VP-16	Цисплатин, Этопозид
CEF	Циклофосфамид, Эпирубицин, Фторурацил
CEPP (B)	Циклофосфамид, Этопозид, Преднизон, с или без/Блеомицина
CEV	Циклофосфамид, Этопозид, Винкристин
CF	Цисплатин, Фторурацил или Карбоплатин Фторурацил
CHAP	Циклофосфамид или Циклофосфамид, Алтретамин, Доксорубицин, Цисплатин
ChlVPP	Хлорамбуцил, Винбластин, Прокарбазин, Преднизон
CHOP	Циклофосфамид, Доксорубицин, Винкристин, Преднизон
CHOP-BLEO	Добавить Блеомицин к CHOP
CISCA	Циклофосфамид, Доксорубицин, Цисплатин
CLD-BOMP	Блеомицин, Цисплатин, Винкристин, Митомицин
CMF	Метотрексат, Фторурацил, Циклофосфамид
CMFP	Циклофосфамид, Метотрексат, Фторурацил, Преднизон
CMFVP	Циклофосфамид, Метотрексат, Фторурацил, Винкристин, Преднизон
CMV	Цисплатин, Метотрексат, Винбластин
CNF	Циклофосфамид, Митоксантрон, Фторурацил
CNOP	Циклофосфамид, Митоксантрон, Винкристин, Преднизон
COB	Цисплатин, Винкристин, Блеомицин
CODE	Цисплатин, Винкристин, Доксорубицин, Этопозид
COMLA	Циклофосфамид, Винкристин, Метотрексат, Лейковорин, Цитарабин
COMP	Циклофосфамид, Винкристин, Метотрексат, Преднизон
Схема Купера	Циклофосфамид, Метотрексат, Фторурацил, Винкристин, Преднизон

СОР	Циклофосфамид, Винкристин, Преднизон
СОРЕ	Циклофосфамид, Винкристин, Цисплатин, Этопозид
СОРР	Циклофосфамид, Винкристин, Прокарбазин, Преднизон
СР (Хронический лимфоцитарный лейкоз)	Хлорамбуцил, Преднизон
СР (рак яичников)	Циклофосфамид, Цисплатин
СТ	Цисплатин, Паклитаксел
СVD	Цисплатин, Винбластин, Дакарбазин
CVI	Карбоплатин, Этопозид, Ифосфамид, Месна
СVP	Циклофосфамид, Винкристин, Преднизон
СVPP	Ломустин, Прокарбазин, Преднизон
СYVADIC	Циклофосфамид, Винкристин, Доксорубицин, Дакарбазин
DA	Даунорубицин, Цитарабин
DAT	Даунорубицин, Цитарабин, Тиогуанин
DAV	Даунорубицин, Цитарабин, Этопозид
DCT	Даунорубицин, Цитарабин, Тиогуанин
DHAP	Цисплатин, Цитарабин, Дексаметазон
DI	Доксорубицин, Ифосфамид
DTIC/Тамоксифен	Дакарбазин, Тамоксифен
DVP	Даунорубицин, Винкристин, Преднизон
EAP	Этопозид, Доксорубицин, Цисплатин
EC	Этопозид, Карбоплатин
EFP	Этопозид, Фторурацил, Цисплатин
ELF	Этопозид, Лейковорин, Фторурацил
EMA 86	Митоксантрон, Этопозид, Цитарабин
EP	Этопозид, Цисплатин
EVA	Этопозид, Винбластин
FAC	Фторурацил, Доксорубицин, Циклофосфамид
FAM	Фторурацил, Доксорубицин, Митомицин
FAMTX	Метотрексат, Лейковорин, Доксорубицин

FAP	Фторурацил, Доксорубицин, Цисплатин
F-CL	Фторурацил, Лейковорин
FEC	Фторурацил, Циклофосфамид, Эпирубицин
FED	Фторурацил, Этопозид, Цисплатин
FL	Флутамид, Лейпролид
FZ	Флутамид, Госерелин ацетат имплант
HDMTX	Метотрексат, Лейковорин
Hexa-CAF	Алтретамин, Циклофосфамид, Метотрексат, Фторурацил
ICE-T	Ифосфамид, Карбоплатин, Этопозид, Паклитаксел, Месна
IDMTX/6-MP	Метотрексат, Меркаптопурин, Лейковорин
IE	Ифосфамид, Этопозид, Месна
IfoVP	Ифосфамид, Этопозид, Месна
IRA	Ифосфамид, Цисплатин, Доксорубицин
M-2	Винкристин, Кармустин, Циклофосфамид, Преднизон, Мелфалан
MAS-III	Метотрексат, Лейковорин, Дактиномицин, Циклофосфамид
MASC	Метотрексат, Доксорубицин, Циклофосфамид, Ломустин
MASOP-B	Метотрексат, Лейковорин, Доксорубицин, Циклофосфамид, Винкристин, Блеомицин, Преднизон
MAID	Месна, Доксорубицин, Ифосфамид, Дакарбазин
m-BACOD	Блеомицин, Доксорубицин, Циклофосфамид, Винкристин, Дексаметазон, Метотрексат, Лейковорин
MBC	Метотрексат, Блеомицин, Цисплатин
MC	Митоксантрон, Цитарабин
MF	Метотрексат, Фторурацил, Лейковорин
MICE	Ифосфамид, Карбоплатин, Этопозид, Месна
MINE	Месна, Ифосфамид, Митоксантрон, Этопозид
мини-BEAM	Кармустин, Этопозид, Цитарабин, Мелфалан
MOBP	Блеомицин, Винкристин, Цисплатин, Митомицин

МОР	Мехлоретамин, Винкристин, Прокарбазин
МОРР	Мехлоретамин, Винкристин, Прокарбазин, Преднизон
МОРР/АВУ	Мехлоретамин, Винкристин, Прокарбазин, Преднизон, Доксорубицин, Блеомицин, Винбластин
МР (множественная миелома)	Мелфалан, Преднизон
МР (рак предстательной железы)	Митоксантрон, Преднизон
МТХ/6-МО	Метотрексат, Меркаптопурин
МТХ/6-МР/VP	Метотрексат, Меркаптопурин, Винкристин, Преднизон
МТХ-СDDPAdr	Метотрексат, Лейковорин, Цисплатин, Доксорубицин
MV (рак молочной железы)	Митомицин, Винбластин
MV (острый миелоцитарный лейкоз)	Митоксантрон, Этопозид
M-VAC Метотрексат	Винбластин, Доксорубицин, Цисплатин
MVP Митомицин	Винбластин, Цисплатин
MVPP	Мехлоретамин, Винбластин, Прокарбазин, Преднизон
NFL	Митоксантрон, Фторурацил, Лейковорин
NOVP	Митоксантрон, Винбластин, Винкристин
ОРА	Винкристин, Преднизон, Доксорубицин
ОРРА	Добавить Прокарбазин к ОРА
РАС	Цисплатин, Доксорубицин
РАС-I	Цисплатин, Доксорубицин, Циклофосфамид
РА-СИ	Цисплатин, Доксорубицин
РС	Паклитаксел, Карбоплатин или Паклитаксел, Цисплатин

PCV	Ломустин, Прокарбазин, Винкристин
PE	Паклитаксел, Эстрамустин
PFL	Цисплатин, Фторурацил, Лейковорин
POC	Преднизон, Винкристин, Ломустин
ProMACE	Преднизон, Метотрексат, Лейковорин, Доксорубицин, Циклофосфамид, Этопозид
ProMACE/cytaBOM	Преднизон, Доксорубицин, Циклофосфамид, Этопозид, Цитарабин, Блеомицин, Винкристин, Метотрексат, Лейковорин, Котримоксазол
PRoMACE/MOPP	Преднизон, Доксорубицин, Циклофосфамид, Этопозид, Мехлоретамин, Винкристин, Прокарбазин, Метотрексат, Лейковорин
Pt/VM	Цисплатин, Тенипозид
PVA	Преднизон, Винкристин, Аспарагиназа
PVB	Цисплатин, Винбластин, Блеомицин
PVDA	Преднизон, Винкристин, Даунорубицин, Аспарагиназа
SMF	Стрептозоцин, Митомицин, Фторурацил
TAD	Мехлоретамин, Доксорубицин, Винбластин, Винкристин, Блеомицин, Этопозид, Преднизон
TCF	Паклитаксел, Цисплатин, Фторурацил
TIP	Паклитаксел, Ифосфамид, Месна, Цисплатин
TTT	Метотрексат, Цитарабин, Гидрокортизон
Торо/СТХ	Циклофосфамид, Топотекан, Месна
VAB-6	Циклофосфамид, Дактиномицин, Винбластин, Цисплатин, Блеомицин
VAC	Винкристин, Дактиномицин, Циклофосфамид
VACAdr	Винкристин, Циклофосфамид, Доксорубицин, Дактиномицин, Винкристин
VAD	Винкристин, Доксорубицин, Дексаметазон
VATH	Винбластин, Доксорубицин, Тиотепа, Флоксиместерон
VBAR	Винкристин, Кармустин, Доксорубицин, Преднизон
VBCMP	Винкристин, Кармустин, Мелфалан, Циклофосфамид, Преднизон

VC	Винорелбин, Цисплатин
VCAP	Винкристин, Циклофосфамид, Доксорубицин, Преднизон
VD	Винорелбин, Доксорубицин
VelP	Винбластин, Цисплатин, Ифосфамид, Месна
VIP	Этопозид, Цисплатин, Ифосфамид, Месна
VM	Митомицин, Винбластин
VMCP	Винкристин, Мелфалан, Циклофосфамид, Преднизон
VP	Этопозид, Цисплатин
V-TAD	Этопозид, Тиогуанин, Даунорубицин, Цитарабин
5+2	Цитарабин, Даунорубицин, Митоксантрон
7+3	Цитарабин с Даунорубицином или Идарубицином или с Митоксантроном
"8 в 1"	Метилпреднизолон, Винкристин, Ломустин, Прокарбазин, Гидроксимочевина, Цисплатин, Цитарабин, Дакарбазин

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно совместно вводить с иммуномодулирующим средством. Примеры иммуномодулирующих средств, с которыми соединения по изобретению можно вводить в комбинированной терапии, включают гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), интерфероны, имиквимод, IL-2, IL-7, IL-12, различные хемокины, синтетический цитозин фосфат-гуанозин (CpG) олигодезоксинуклеотиды, глуканы и синтетические малые молекулы, такие как апремиласт, CC-122, CC-11006, CC-10015, леналидоимид, помалидоимид и талидомид. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее средство представляет собой аналог талидомида, такой как описанные в WO 1999/46258, WO 2008/033567, WO 2010/093434, WO 2010/093605, WO 2011/100380 и WO 2012/097116.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно совместно вводить с противораковым средством, выбранным из ингибитора фермента (такого как ингибитор киназы), митотического ингибитора, ДНК-модифицирующего средства и аналога цитидина. Примеры противораковых средств, с которыми можно вводить соединения по изобретению в комбинированной терапии,

включают ингибитор сбора микротрубочек, ингибитор АКТ, ингибитор mTOR, ингибитор МЕК, ингибитор RTK, ингибитор АТМ, ингибитор АТР, ингибитор PI3K, ингибитор EGFR, ингибитор B-Raf, ингибитор C-kit, ДНК шивающие средства, ДНК интеркалирующие средства и цитидиновые аналоги. В некоторых вариантах осуществления противораковое средство представляет собой винкристин, карбоплатин, цисплатин, гемцитабин, МК2206, эверолимус, траметиниб, сунитиниб, сорафениб, BEZ235, паклитаксел, доцетаксел, эрлотиниб, селуметиниб, сиролимус, траметиниб, темсиролимус, пазопаниб или GSK1120212.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению совместно вводят с одним или несколькими из леналидоимида, помалидоимида и дексаметазона в лечении рака легких.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение ингибитора глутаминазы с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, одним или несколькими дополнительными химиотерапевтическими средствами) обеспечивает лучшую эффективность по сравнению с каждым отдельным введением ингибитора глутаминазы (например, соединения любой из формул I-III или IV-VI) или одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В некоторых таких вариантах осуществления совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, где аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов отдельного введения ингибитора глутаминазы и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления совместное введение обеспечивает синергический эффект.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор глутаминазы и одно или несколько дополнительных химиотерапевтических средств вводят одновременно. В альтернативных вариантах осуществления одно или несколько дополнительных химиотерапевтических средств вводят с интервалом от около 5 минут до около 168 часов до или после введения ингибитора глутаминазы.

Пролиферация раковых клеток требует синтеза липидов. В нормальных условиях ацетил-соА, используемый для синтеза

липидов, образуется из митохондриального пула пирувата, который происходит из гликолиза. Но в гипоксических условиях, таких, которые обычно наблюдаются в окружении опухоли, преобразование пирувата в ацетил-соА в митохондриях снижается. Последние исследования Metallo et al. (2011) и Mullen et al. (2011) показали, что в таких гипоксических условиях клетки вместо этого большей частью переключаются на использование пути, включающего восстановительное карбоксилирование альфа-кетоглутарата для образования ацетил-соА для синтеза липидов. Первая стадия в этом пути включает преобразование глутамин в глутамат через ферменты глутаминазы. Затем глутамат преобразуется в альфа-кетоглутарат, и образовавшийся альфа-кетоглутарат преобразуется в изоцитрат на стадии восстановительного карбоксилирования, опосредованного ферментами изоцитратдегидрогеназами. Переключение на этот путь восстановительного карбоксилирования также происходит в некоторых клеточных линиях карциномы почки, которые содержат либо поврежденные митохондрии, либо ослабленный сигнал для индукции фермента, ответственного за преобразование гликолитического пирувата в ацетил-соА (Mullen et al 2011). Подобное переключение происходит в клетках, подверженных действию ингибитора митохондриальной дыхательной цепи, такого как метформин, ротенон и антимицин (Mullen et al. 2011). Поэтому, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предлагается использование комбинаций ингибитора митохондриальной дыхательной цепи и ингибитора глутаминазы для одновременного повышения зависимости раковых клеток от глутаминаза-зависимых путей для синтеза липидов, ингибируя при этом эти самые пути.

Повышенная зависимость от гликолиза в опухолевых клетках, вероятно, связана с тем, что гипоксическая опухолевая среда ухудшает митохондриальное дыхание. Кроме того, истощение глюкозы вызывает апоптоз в клетках, трансформированных МУС-онкогеном. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибирование гликолиза будет иметь терапевтическое значение для предотвращения пролиферации раковых клеток. В настоящее время имеется много документированных гликолитических ингибиторов (Pelicano et al.,

2006). Однако, как указано Zhao et al. (2012), «доступные гликолитические ингибиторы, как правило, не очень эффективны, и требуются высокие дозы, что может вызвать высокие уровни системной токсичности». Поскольку раковые клетки обычно используют как глюкозу, так и глутамин на более высоких уровнях, чем нормальные клетки, нарушение утилизации каждого из этих метаболитов, вероятно, будет иметь синергический эффект. Поэтому в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается использование комбинаций ингибитора гликолитического пути и ингибитора глутаминазы. Такие гликолитические ингибиторы включают 2-дезоксиглюкозу, лонидамин, 3-бромпируват, иматиниб, окситиамин, рапамицин и их фармакологические эквиваленты. Гликолиз можно ингибировать опосредованно путем истощения NAD⁺ через ДНК повреждение, индуцированное ДНК алкилирующими средствами, через путь, активируемый поли(ADP-рибоза) полимеразой (Zong et al. 2004). Поэтому, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предлагается использование комбинации ДНК алкилирующих средств и ингибиторов глутаминазы. Раковые клетки используют пентозофосфатный путь вместе с гликолитическим путем для создания метаболитических промежуточных продуктов, образуемых из глюкозы. Поэтому, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предлагается использование комбинации ингибитора пентозофосфата, такого как 6-аминоникотинамид, вместе с ингибитором глутаминазы.

В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению можно совместно вводить с нехимическими методами лечения рака. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно совместно вводить с лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно совместно вводить с хирургической операцией, с термоабляцией, с фокусированной ультразвуковой терапией, с криотерапией или с любой комбинацией таких методов.

В некоторых вариантах осуществления различные соединения по изобретению можно совместно вводить с одним или несколькими другими соединениями по изобретению. Кроме того, такие

комбинации можно совместно вводить с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, подходящие для лечения рака, иммунологических или неврологических заболеваний, такие как средства, описанные выше.

В некоторых вариантах осуществления мутация может характеризоваться в соответствии с уровнем экспрессии белка (например, EGFR или KRAS) или аминокислотной последовательностью белка, которую она кодирует. Например, количества белка можно измерить с использованием антител. Антитела, подходящие для использования в способах, раскрытых в настоящей заявке, являются коммерчески доступными или могут быть получены рутинными способами. Способы получения и использования антител в анализах определения белков, представляющих интерес, являются общеизвестными и описаны, например, в Green et al., *Production of Polyclonal Antisera*, *Immunochemical Protocols* (Manson, ed.), (Humana Press 1992); Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, Sec. 2.4.1 (1992); Kohler & Milstein (1975), *Nature* 256, 495; Coligan et al., sections 2.5.1-2.6.7; и Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, page 726 (Cold Spring Harbor Laboratory Pub. 1988).

Любое из различных антител можно использовать в способах по изобретению. Такие антитела включают, например, поликлональные, моноклональные (mAbs), рекомбинантные, гуманизированные или частично гуманизированные, одноцепочечные, Fab и их фрагменты. Антитела могут быть одного изотипа, например, IgM, различных IgG изотипов, такие как IgG1, IgG2a, и т.п., и они могут происходить из любых видов животных, которые продуцируют антитела, включая козу, кролика, мышь, курицу или т.п. Термин "антитело, специфическое в отношении" белка, означает, что антитело распознает определенную последовательность аминокислот или эпитоп в белке и связывается селективно с этим белком, а не вообще с белками, не предусмотренными для связывания с этим антителом. Параметры, необходимые для достижения специфического связывания, можно определить рутинным образом с использованием способов, известных из уровня техники.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела, специфические в отношении EGFR или KRAS, иммобилизуются на поверхности (например, представляют собой реактивные элементы на матрице, например, микрочип, или находятся на другой поверхности, например, используемые для технологии на основе поверхностного плазмонного резонанса (SPR), такой как Biacore), и белки в образце определяют по их способности специфически связываться с антителами. Альтернативно, белки в образце могут быть иммобилизованы на поверхности, и их детекцию можно осуществлять на основании их способности специфически связываться с антителами. Способы подготовки поверхностей и проведения анализов, включая условия, эффективные для специфического связывания, являются общепринятыми и хорошо известны в данной области.

Среди многих типов подходящих иммунологических анализов можно указать иммуногистохимическое окрашивание, ELISA, вестерн-блот (иммуноблот), иммунопреципитацию, радиоиммунологический анализ (RIA), сортировку клеток с активированной флуоресценцией (FACS) и т.д. Анализы, используемые в способах по изобретению, могут быть основаны на данных колориметрического анализа, флуоресцентного анализа, масс-спектропии, визуального наблюдения и т.д.

Как указано выше, уровни экспрессии EGFR или KRAS можно измерить путем измерения количества мРНК. Количество мРНК, кодирующей EGFR или KRAS, может быть измерено с использованием любого подходящего метода. Примеры таких методов включают, например, полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР), включая ПЦР в режиме реального времени, анализ микрочипов, nanostring-метод, нозерн-блот анализ, дифференциальную гибридизацию и анализ с помощью защиты от рибонуклеазы. Такие способы хорошо известны в данной области и описаны, например, в Sambrook et al., *Molecular Cloning: The Laboratory Manual*, Current edition, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, и Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & sons, New York, N.Y.

В некоторых вариантах осуществления изобретения

гистологический образец получают от субъекта (например, из биопсии опухоли), используя любой способ, известный в данной области, включая, но не ограничиваясь этим, тканевый срез, пункционную биопсию и т.п. Часто образец представляет собой «клинический образец», который является образцом, полученным от пациента, включая тканевый срез, такой как замороженные срезы или парафиновые срезы, взятые для гистологических целей. Образец также может быть получен из супернатантов (клеток) или самих клеток из клеточных культур, клеток из культуры тканей и других сред. Белок или мРНК затем получают из образца и используют для определения количеств KRAS или EGFR и/или для идентификации мутаций относительно последовательности дикого типа (преобладающей).

III. НАБОРЫ

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет набор, включающий: а) одну или несколько единичных дозированных форм ингибитора глутаминазы, описанного в настоящей заявке; б) одну или несколько единичных дозированных форм химиотерапевтического средства, указанного выше; и с) инструкции по введению соединения по изобретению и химиотерапевтического средства для лечения рака легких.

Настоящее изобретение предоставляет набор, включающий:

а) фармацевтический препарат (например, одну или несколько единичных дозированных форм), включающий соединение по изобретению; и

б) инструкции по введению фармацевтического препарата, например, для лечения или профилактики рака легких.

В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно включает инструкции по введению фармацевтического препарата, включающего соединение по изобретению, совместно с химиотерапевтическим средством, указанным выше. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно включает второй фармацевтический препарат (например, в виде одной или нескольких единичных дозированных форм), включающий химиотерапевтическое средство, указанное выше.

Раскрытие также предоставляет наборы для определения,

является или нет субъект, имеющий рак, респонсивным к ингибитору глутаминазы. Набор может включать одно или несколько средств для определения количества экспрессии белка по изобретению [например, количества белка и/или количества нуклеиновой кислоты (например, мРНК), кодирующей белок]. Средства в наборе могут охватывать, например, антитела, специфические в отношении белков, или зонды, специфические в отношении мРНК, которые можно использовать для гибридизации с РНК (или с кДНК, образованной из нее) или для осуществления ОТ-ПЦР. Набор также может включать дополнительные средства, подходящие для определения, измерения и/или определения количества белка или нуклеиновой кислоты. Что касается других применений, наборы по изобретению можно использовать для экспериментальных целей. Специалист сможет определить компоненты наборов, подходящие для осуществления способа по настоящему изобретению.

Необязательно, набор по настоящему изобретению может включать инструкции по осуществлению способа. Необязательные элементы набора по настоящему изобретению включают подходящие буферы, контейнеры или упаковочные материалы. Реагенты, содержащиеся в наборе, могут находиться в контейнерах, в которых реагенты являются стабильными, например, в лиофилизированной форме или в виде стабилизированных жидкостей. Реагенты также могут быть в форме для отдельного применения, например, для осуществления анализа для одного субъекта.

Определения

Термин "ацил" является принятым в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой углеводородC(O)-, предпочтительно алкилC(O)-.

Термин "ациламино" является принятым в данной области техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой углеводородC(O)NH-.

Термин "ацилокси" является принятым в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой углеводородC(O)O-, предпочтительно алкилC(O)O-.

Термин "алкокси" относится к алкильной группе,

предпочтительно низшей алкильной группе, содержащей кислород, присоединенный к ней. Репрезентативные алкокси группы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и т.п.

Термин "алкоксиалкил" относится к алкильной группе, замещенной алкокси группой, и может быть представлен общей формулой алкил-О-алкил.

Термин "алкенил", как он используется в настоящей заявке, относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, и предназначен для включения как "незамещенных алкенилов", так и "замещенных алкенилов", последние из которых относятся к алкенильным группам, содержащим заместители, замещающие водород на одном или нескольких углеродах алкенильной группы. Такие заместители могут присутствовать на одном или нескольких углеродах, которые включены или не включены в одну или несколько двойных связей. Кроме того, такие заместители включают все те, которые предусмотрены для алкильных групп, как обсуждается ниже, за исключением случаев, где это невозможно с точки зрения стабильности. Например, предусматривается замещение алкенильных групп одной или несколькими алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

"Алкильная" группа или "алкан" представляет собой линейный или разветвленный неароматический углеводород, который является полностью насыщенным. Типично, линейная или разветвленная алкильная группа содержит от 1 до около 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до около 10, если не указано иное. Примеры линейных и разветвленных алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, пентил и октил. C₁-C₆ линейная или разветвленная алкильная группа также называется "низшей алкильной" группой.

Кроме того, термин "алкил" (или "низший алкил"), как он используется в описании, примерах и формуле изобретения, предназначен для включения как "незамещенных алкилов", так и "замещенных алкилов", из которых последние относятся к алкильным группам, содержащим заместители, замещающие водород на одном или

нескольких углеродах углеводородного скелета. Такие заместители, если не указано иное, могут включать, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматическую или гетероароматическую группу. Специалистам должно быть понятно, что группы, являющиеся заместителями на углеводородной цепи, сами могут быть замещены, при необходимости. Например, заместители замещенного алкила могут включать замещенные и незамещенные формы амино, азидо, имино, амидо, фосфорила (включая фосфонат и фосфинат), сульфонила (включая сульфат, сульфонамидо, сульфамойл и сульфонат) и силильных групп, а также простые эфиры, алкилтио группы, карбонилы (включая кетоны, альдегиды, карбоксилаты и сложные эфиры), $-CF_3$, $-CN$ и т.п. Примеры замещенных алкилов описаны ниже. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены алкилами, алкенилами, алкокси, алкилтио, аминоалкилами, карбонил-замещенными алкилами, $-CF_3$, $-CN$ и т.п.

Термин " C_{x-y} ", при использовании в сочетании с химической группой, такой как, ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, предусматривается как включающий группы, которые содержат от x до y углеродов в цепи. Например, термин " C_{x-y} алкил" относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая линейные алкильные и разветвленные алкильные группы, которые содержат от x до y углеродов в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т.д. C_0 алкил означает водород, когда группа находится в концевом положении, и связь, когда группа находится во внутреннем положении. Термины " C_2 -алкенил" и " C_2 -алкинил" относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, которые аналогичны по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь,

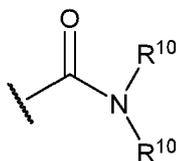
соответственно.

Термин "алкиламино", как он используется в настоящей заявке, относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

Термин "алкилтио", как он используется в настоящей заявке, относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкилS-.

Термин "алкинил", как он используется в настоящей заявке, относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, и предназначен для включения как "незамещенных алкинилов", так и "замещенных алкинилов", из которых последние относятся к алкинильным группам, содержащим заместители, замещающие водород на одном или нескольких углеродах алкинильной группы. Такие заместители могут присутствовать на одном или нескольких углеродах, которые включены или не включены в одну или несколько тройных связей. Кроме того, такие заместители включают все те, которые предусмотрены для алкильных групп, как обсуждается выше, за исключением случаев, где это невозможно с точки зрения стабильности. Например, предусматривается замещение алкинильных групп одной или несколькими алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

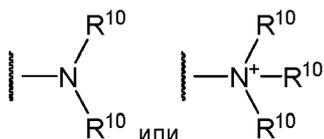
Термин "амид", как он используется в настоящей заявке, относится к группе



где каждый R^{10} независимо представляет собой водород или углеводородную группу, или два R^{10} взяты вместе с N атомом, с которым они связаны, с образованием гетероцикла, содержащего от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины "амин" и "амино" являются признанными в данной области техники и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, к группе, которая может

быть представлена как



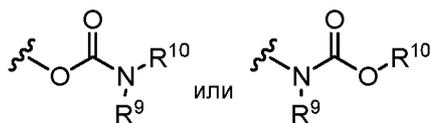
где каждый R^{10} независимо представляет собой водород или углеводородную группу, или два R^{10} взяты вместе с N атомом, с которым они связаны, с образованием гетероцикла, содержащего от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин "аминоалкил", как он используется в настоящей заявке, относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Термин "аралкил", как он используется в настоящей заявке, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термин "арил", как он используется в настоящей заявке, включает замещенные или незамещенные однокольцевые ароматические группы, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно, кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин "арил" также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т.п.

Термин "карбамат" является принятым в данной области техники и относится к группе



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или углеводородную группу, такую как алкильная группа, или R^9 и R^{10} взятые вместе с расположенным между ними атомом(атомами), образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой

структуре.

Термины "карбоцикл" и "карбоциклический", как они используются в настоящей заявке, относятся к насыщенному или ненасыщенному кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой углерод. Термин карбоцикл включает как ароматические карбоциклы, так и неароматические карбоциклы. Неароматические карбоциклы включают как циклоалкановые кольца, в которых все атомы углерода являются насыщенными, так и циклоалкеновые кольца, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. "Карбоцикл" включает 5-7 членные моноциклические и 8-12 членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин "конденсированный карбоцикл" относится к бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец имеет два смежных атома, общих с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В иллюстративном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексенном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, как позволяет валентность, включена в определение "карбоциклический". Примеры "карбоциклов" включают циклопентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Примеры конденсированных карбоциклов включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. "Карбоциклы" могут быть замещены по любому одному или нескольким положениям, способным содержать атом водорода.

"Циклоалкильная" группа представляет собой циклический углеводород, который является полностью насыщенным. "Циклоалкил"

включает моноциклические и бициклические кольца. Типично, моноциклическая циклоалкильная группа содержит от 3 до около 10 атомов углерода, более типично 3-8 атомов углерода, если не указано иное. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин "конденсированный циклоалкил" относится к бициклическому циклоалкилу, в котором каждое из колец имеет два смежных атома, общих с другим кольцом. Второе кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. "Циклоалкильная" группа представляет собой циклический углеводород, содержащий одну или несколько двойных связей.

Термин "карбоциклический алкил", как он используется в настоящей заявке, относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин "карбонат" является принятым в данной области техники и относится к группе $-\text{CO}_2\text{-R}^{10}$, где R^{10} представляет собой углеводородную группу.

Термин "карбокси", как он используется в настоящей заявке, относится к группе, представленной формулой $-\text{CO}_2\text{H}$.

Термин "сложный эфир", как он используется в настоящей заявке, относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, где R^{10} представляет собой углеводородную группу.

Термин "простой эфир", как он используется в настоящей заявке, относится к углеводородной группе, связанной через кислород с другой углеводородной группой. Соответственно, эфирный заместитель углеводородной группы может представлять собой углеводород-О-. Простые эфиры могут быть либо симметричными, либо несимметричными. Примеры простых эфиров включают, но не ограничиваются этим, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают "алкоксиалкильные" группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины "гало" и "галоген", как они используются в настоящей заявке, означают галоген и включают хлор, фтор, бром и иод.

Термины "гетаралкил" и "гетероаралкил", как они используются в настоящей заявке, относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

Термин "гетероалкил", как он используется в настоящей заявке, относится к насыщенной или ненасыщенной цепи из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, где никакие два гетероатома не являются смежными.

Термины "гетероарил" и "гетарил" включают замещенные или незамещенные ароматические однокольцевые структуры, предпочтительно 5-7-членные кольца, более предпочтительно 5-6-членные кольца, кольцевые структуры которых включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно один - четыре гетероатома, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины "гетероарил" и "гетарил" также включают полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиазин, пиридазин и пиримидин и т.п.

Термин "гетероатом", как он используется в настоящей заявке, означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Термины "гетероциклил", "гетероцикл" и "гетероциклический" относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно 3-10-членным кольцам, более предпочтительно 3-7-членным кольцам, кольцевые структуры которых включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно один - четыре гетероатома, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины "гетероциклил" и

"гетероциклический" также включают полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и т.п.

Термин "гетероциклилалкил", как он используется в настоящей заявке, относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Термин "углеводород", как он используется в настоящей заявке, относится к группе, которая связана через углеродный атом, которая не содержит =O или =S заместитель и типично содержит по меньшей мере одну углерод-водородную связь и преимущественно углеродный скелет, но необязательно включает гетероатомы. Таким образом, группы, такие как метил, этоксиэтил, 2-пиридил и трифторметил, считаются углеводородными группами для целей настоящей заявки, но заместители, такие как ацетил (который содержит =O заместитель на связывающем углероде) и этокси (который связан через кислород, а не углерод) не считаются таковыми. Углеводородные группы включают, но не ограничиваются этим, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероциклил, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин "гидроксиалкил", как он используется в настоящей заявке, относится к алкильной группе, замещенной гидроксигруппой.

Термин "низший", при использовании в сочетании с химической группой, такой как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, предусматривается как включающий группы, где присутствуют десять или меньше не-водородных атомов в заместителе, предпочтительно шесть или меньше. "Низший алкил", например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или меньше атомов углерода, предпочтительно шесть или меньше. В

некоторых вариантах осуществления ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси заместители, определенные в настоящей заявке, представляют собой, соответственно, низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, независимо от того, присутствуют они отдельно или в комбинации с другими заместителями, такими как в описании гидроксикала и арилкала (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитываются при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

Термины "полициклил", "полицикл" и "полициклический" относятся к двум или более кольцам (например, к циклоалкилам, циклоалкенилам, циклоалкинилам, арилам, гетероарилам и/или гетероциклилам), в которых два или более атомов являются общими для двух смежных колец, например, кольца являются "конденсированными кольцами". Каждое из колец полицикла может быть замещенным или незамещенным. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 7.

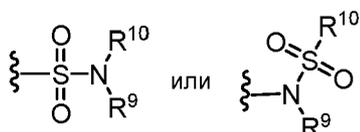
Термин "силил" относится к кремниевой группе с тремя углеводородными группами, присоединенными к ней.

Термин "замещенный" относится к группам, содержащим заместители, замещающие водород на одном или нескольких углеродах скелета. Должно быть понятно, что "замещение" или "замещенный" включает подразумеваемое условие, что такое замещение находится в соответствии с допускаемой валентностью замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое не подвергается спонтанно трансформации, например, путем перегруппировки, циклизации, элиминирования и т.д. Как используется в настоящей заявке, термин "замещенный" предусматривается как включающий все возможные заместители органических соединений. В широком аспекте, возможные заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Возможные заместители могут

представлять собой один или несколько одинаковых или отличных друг от друга заместителей для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего изобретения, гетероатомы, такие как азот, могут содержать водородные заместители и/или любые возможные заместители органических соединений, описанные в настоящей заявке, которые удовлетворяют валентностям гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящей заявке, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамидо, сульфонил, гетероцикллил, аралкил или ароматическую или гетероароматическую группу. Специалистам должно быть понятно, что заместители сами могут быть замещены, при необходимости. Если группа специально не указана как "незамещенная", ссылки на химические группы в настоящей заявке следует понимать как включающие замещенные варианты. Например, ссылка на "арильную" группу или часть подразумевает включение как замещенных, так и незамещенных вариантов.

Термин "сульфат" является принятым в данной области техники и относится к группе $-\text{OSO}_3\text{H}$ или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин "сульфонамид" является принятым в данной области техники и относится к группе, представленной общими формулами



где R^9 и R^{10} независимо представляет собой водород или углеводород, такой как алкил, или R^9 и R^{10} , взятые вместе с расположенным между ними атомом(атомами), образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин "сульфоксид" является принятым в данной области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$, где R^{10} представляет собой

углеводород.

Термин "сульфонат" является принятым в данной области техники и относится к группе SO_3H или ее фармацевтически приемлемой соли.

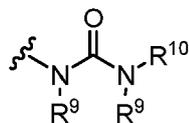
Термин "сульфон" является принятым в данной области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$, где R^{10} представляет собой углеводород.

Термин "тиоалкил", как он используется в настоящей заявке, относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

Термин "сложный тиоэфир", как он используется в настоящей заявке, относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ или $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$, где R^{10} представляет собой углеводород.

Термин "тиоэфир", как он используется в настоящей заявке, эквивалентен эфиру, где кислород заменен серой.

Термин "мочевина" является принятым в данной области техники и может быть представлен общей формулой



где R^9 и R^{10} независимо представляет собой водород или углеводород, такой как алкил, или любой из R^9 , взятый вместе с R^{10} и находящимся между ними атомом(атомами), образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

"Защитная группа" относится к группе атомов, которые при присоединении к реакционноспособной функциональной группе в молекуле маскируют, уменьшают или предотвращают реакционную способность функциональной группы. Как правило, защитная группа может быть выборочно удалена по желанию в ходе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY и Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Репрезентативные азот-защитные группы включают, но не ограничиваются этим, формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил ("CBZ"), трет-

бутоксикарбонил ("Boc"), триметилсилил ("TMS"), 2-триметилсилилэтансульфонил ("TES"), тритил и замещенные тритильные группы, аллилкарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил ("Fmoc"), нитро-вератрилоксикарбонил ("NVOC") и подобные. Репрезентативные гидроксил-защитные группы включают, но не ограничиваются этим, группы, в которых гидроксильная группа либо ацилирована (этерифицирована), либо алкилирована, например, как бензиловые и тритиловые эфиры, а также алкиловые эфиры, тетрагидропираниловые эфиры, триалкилсилиловые эфиры (например, TMS или TIPS группы), гликолевые эфиры, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля, и аллиловые эфиры.

Термин "поставщики медицинских услуг" относится к отдельным лицам или организациям, которые предоставляют медицинские услуги человеку, сообществу и т.д. Примеры "поставщиков медицинских услуг" включают врачей, больницы, постоянные службы ухода за пенсионерами, квалифицированные медицинские учреждения, учреждения, оказывающие помощь при подострых состояниях, клиники, многопрофильные клиники, автономные амбулаторные центры, медицинские учреждения, оказывающие помощь на дому, и организации медицинского обеспечения.

Как он используется в настоящей заявке, терапевтическое средство, которое "предотвращает" расстройство или состояние, относится к соединению, которое в статистическом образце уменьшает возникновение расстройства или состояния в обработанном образце по сравнению с необработанным контрольным образцом или задерживает начало или уменьшает тяжесть одного или нескольких симптомов расстройства или состояния по сравнению с необработанным контрольным образцом.

Термин "лечение" включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин "профилактическое или терапевтическое" лечение является признанным в данной области и включает введение хозяину одной или нескольких рассматриваемых композиций. Если введение осуществляют до клинического

проявления нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-хозяина), то лечение является профилактическим (то есть оно защищает хозяина от развития нежелательного состояния), тогда как если введение осуществляют после проявления нежелательного состояния, лечение является терапевтическим (т.е. оно предназначено для уменьшения тяжести, облегчения или стабилизации существующего нежелательного состояния или побочных эффектов).

Термин "пролекарство" предназначен для охвата соединений, которые в физиологических условиях преобразуются в терапевтически активные средства по настоящему изобретению (например, соединение формулы I). Общий способ получения пролекарств предусматривает включение одной или нескольких выбранных групп, которые гидролизуются в физиологических условиях, обеспечивая желаемую молекулу. В других вариантах осуществления пролекарство преобразуется в результате ферментативной активности животного-хозяина. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления некоторые или все соединения формулы I в композиции, представленной выше, могут быть заменены соответствующим подходящим пролекарством, например, где гидроксил в исходном соединении представлен в виде сложного эфира или карбоната, или карбоновая кислота, присутствующая в исходном соединении, представлена в виде сложного эфира.

Фармацевтические композиции

Композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является млекопитающим, таким как человек, или отличным от человека млекопитающим. При введении животному, например, человеку, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный солевой раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло или используемые для инъекций органические сложные эфиры. В предпочтительном варианте осуществления, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных путей введения (то есть путей, таких как инъекция или имплантация, которые обходят транспорт или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор не содержит пирогенов, или по существу не содержит пирогенов. Эксципиенты могут быть выбраны, например, для осуществления замедленного высвобождения средства или избирательного воздействия на одну или несколько клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть в стандартной дозированной форме, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофилизированный препарат для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и т.п. Композиция может также присутствовать в трансдермальной системе доставки, например, кожном пластыре. Композиция может также присутствовать в растворе, подходящем для местного введения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, для стабилизации, повышения растворимости или для увеличения абсорбции соединения, такого как соединение по изобретению. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или эксципиенты. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от способа введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция могут представлять собой самоэмульгирующую систему доставки лекарственного средства или

самомикроэмульгирующую систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, которая может содержать включенное в нее, например, соединение по изобретению. Липосомы, например, содержащие фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно просты в получении и введении.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящей заявке для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения являются подходящими для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергических реакций или других проблем или осложнений, соизмеримо с разумным соотношением польза/риск.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель", как она используется в настоящей заявке, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в том смысле, что он должен быть совместим с другими ингредиентами композиции и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозитория; (9) масла, такие как арахисовое масло, масло семян хлопчатника, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этилаурат; (13) агар; (14)

буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический физиологический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из различных путей введения, включая, например, пероральный (например, жидкие лекарственные формы, такие как водные или неводные растворы или суспензии, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы) и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); абсорбцию через слизистую оболочку полости рта (например, подъязычно); анальный, ректальный или вагинальный (например, в виде пессария, крема или пены); парентеральный (включая внутримышечный, внутривенный, подкожный или интратекальный, например, в виде стерильного раствора или суспензии); интраназальный; внутрибрюшинный; подкожный; трансдермальный (например, в виде пластыря, наносимого на кожу); и местный (например, в виде крема, мази или аэрозоля, наносимого на кожу, или в виде глазных капель). Соединение также может быть сформулировано для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробная информация о соответствующих путях введения и композициях, подходящих для этого, можно найти, например, в патентах США №№ 6110973, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в патентах, цитируемых в них.

Композиции могут быть удобно представлены в стандартной дозированной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в фармацевции. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от хозяина, которого лечат, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной дозированной формы, обычно будет представлять собой такое количество соединения,

которое дает терапевтический эффект. Как правило, из ста процентов это количество будет составлять от около 1 до около девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от около 5 до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 до около 30 процентов.

Способы получения этих лекарственных форм или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение по изобретению, с носителем и, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Как правило, композиции получают путем приведения соединения по настоящему изобретению в однородную и тесную ассоциацию с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или и теми и другими, с последующим, при необходимости, формованием продукта.

Составы по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), облаток, пилюль, таблеток, лепешек (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагаканта), лиофилизированных препаратов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь) и/или в виде жидкости для полоскания рта и т.п., при этом каждая из этих форм содержит заданное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Для получения твердых дозированных форм для перорального введения (капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующих веществ: (1) наполнители или создающие объем вещества, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремневая кислота; (2)

связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители растворения, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие вещества, такие как, например, цетиловый спирт и глицерин моностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразователи, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль, фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых заполняемых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Таблетку можно получить путем прессования или формования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, гликолята натрия крахмала или сшитой натрийкарбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего вещества. Формованные таблетки можно получить путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые дозированные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы,

необязательно могут иметь насечку или могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области формулирования фармацевтических препаратов. Они также могут быть сформулированы таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения желаемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через фильтр, удерживающий бактерии, или путем введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или какой-либо другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием. Эти композиции могут также, но необязательно, содержать опалесцирующие агенты и могут быть в виде композиций, которые высвобождают активный ингредиент (ингредиенты) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры композиций для заливки препарата, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микроинкапсулированной форме, если необходимо, с одним или несколькими из вышеописанных эксципиентов.

Жидкие дозированные формы, подходящие для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизированные препараты для восстановления, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту, жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей семян, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт,

полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот сорбитана и смеси таких веществ.

Помимо инертных разбавителей пероральные композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, отдушки, красители, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, трагакант и их смеси.

Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения, могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть получен путем смешивания одного или нескольких активных соединений с одним или несколькими подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, расплавится в прямой кишке или влагалище и высвобождает активное соединение.

Составы фармацевтических композиций для введения в рот, могут быть представлены в виде жидкости для полоскания рта или перорального спрея или пероральной мази.

Альтернативно или дополнительно, композиции могут быть сформулированы для доставки через катетер, стент, проволоку или другое внутрисветное устройство. Доставка через такие устройства может быть особенно полезна для доставки в мочевой пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Составы, подходящие для вагинального введения, также включают pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или аэрозольные композиции, содержащие такие носители, которые известны в данной области техники.

Дозированные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. Активное соединение можно

смешать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, в дополнение к активному соединению, эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремневую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, в дополнение к активному соединению, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремневая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество для обеспечения контролируемой доставки соединения по настоящему изобретению в организм. Такие дозированные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для увеличения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно регулировать либо путем обеспечения мембраны, контролирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические препараты, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Иллюстративные офтальмологические препараты описаны в публикациях США №№ 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и в патенте США № 658124, содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылки. Если необходимо, жидкие офтальмологические составы обладают свойствами, сходными со свойствами слезных жидкостей, водянистой влаги или стекловидного тела, или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительным способом введения является местное введение (например, местное введение, такое как глазные капли или введение через имплантат).

Используемые фразы "парентеральное введение" и "вводимые парентерально" означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, внутрикапсулярные, внутриорбитальные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрибрюшинные, транстрахеальные, подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, субкапсулярные, субарахноидальные, интраспинальные и интрастернальные инъекции и инфузии. Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, включают одно или несколько активных соединений в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильные порошки, которые могут быть восстановлены в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед использованием, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают композицию изотоничной с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие вещества.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и подходящие их смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъеклируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Необходимую текучесть можно поддерживать, например, путем использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и с использованием поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие вещества, эмульгаторы и диспергаторы. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено за счет включения различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой

кислоты и подобных. Также может быть желательно включать в композиции изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и подобные. Кроме того, пролонгированную абсорбцию фармацевтической формы для инъекций можно получить путем включения веществ, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях, чтобы продлить действие лекарственного средства, желательно замедлить абсорбцию лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто за счет использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, имеющего плохую водорастворимость. Скорость поглощения препарата тогда будет зависеть от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, замедленную абсорбцию парентерально вводимой лекарственной формы получают путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Инъекционные депонируемые формы получают путем формирования микроинкапсулированных матриц соединений по изобретению в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Депонируемые инъекционные составы также получают путем захвата лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Для применения в способах по настоящему изобретению активные соединения могут быть представлены как таковые или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Также могут обеспечиваться способы введения посредством перезаряжаемых или биоразлагаемых устройств. В последние годы были разработаны и испытаны на практике *in vivo* различные полимерные устройства с медленным высвобождением для

контролируемой доставки лекарственных средств, включая белковые биофармацевтические препараты. Множество биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включающие как биоразлагаемые, так и нерастворимые полимеры, можно использовать для образования имплантата для длительного высвобождения соединения на конкретном целевом участке.

Фактические уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях могут варьироваться таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не будучи токсичным для пациента.

Выборный уровень дозирования будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного соединения или комбинации используемых соединений или их сложных эфиров, солей или амидов, путь введения, время введения, скорость выведения из организма конкретного соединения (соединений), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или вещества, используемые в комбинации с конкретным соединением (соединениями), возраст, пол, массу тела, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую медицинскую историю пациента, которого лечат, и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

Лечащий врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, сможет легко определить и назначить терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, лечащий врач или ветеринар может начать введение с доз фармацевтической композиции или соединения на уровнях ниже, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до достижения желаемого эффекта. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается концентрация соединения, которая является достаточной для того, чтобы вызвать желаемый терапевтический эффект. Должно быть понятно, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от массы тела, пола, возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы,

которые влияют на эффективное количество, могут включать, но не ограничиваются этим, тяжесть состояния пациента, расстройство, подвергаемое лечению, стабильность соединения и, если это необходимо, другой тип терапевтического средства, вводимого с соединением по изобретению. Более высокую общую дозу можно доставлять несколькими введениями средства. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области (Isselbacher *et al.* (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, включенный в настоящую заявку посредством ссылки).

Как правило, подходящей суточной дозой активного соединения, используемого в композициях и способах по изобретению, будет такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше.

Если желательно, эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно через соответствующие интервалы в течение дня, необязательно, в единичных дозированных формах. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение вводят один раз в день.

Пациентом, получающим такое лечение, может быть любое животное, нуждающееся в этом, включая приматов, в частности людей, и других млекопитающих, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы; и домашнюю птицу и домашних животных в целом.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно использовать отдельно или совместно вводить с другим типом терапевтического средства. Используемый здесь термин "совместное введение" относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений, так чтобы введение второго соединения осуществлялось в то время, когда

ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (например, оба соединения одновременно эффективны в организме пациента, что может включать синергические эффекты этих двух соединений). Например, различные терапевтические соединения можно вводить либо в одной и той же композиции, либо в разных композициях, как одновременно, так и последовательно. В некоторых вариантах осуществления разные терапевтические соединения можно вводить друг за другом с промежутком в течение одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели. Таким образом, индивидуум, получающий такое лечение, может получить пользу от совместного эффекта различных терапевтических соединений.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение соединений по изобретению с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (средствами) (например, одним или несколькими дополнительными химиотерапевтическими средствами) обеспечивает лучшую эффективность по сравнению с каждым отдельным введением соединения по изобретению (например, соединения формулы I или Ia) или одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В некоторых таких вариантах осуществления совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, при этом аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов отдельного введения соединения по изобретению и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

Настоящее изобретение включает использование фармацевтически приемлемых солей соединений по изобретению в композициях и способах по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления предусматриваемые соли по изобретению включают, но не ограничиваются этим, алкил-, диалкил-, триалкил- или тетраалкиламмониевые соли. В некоторых вариантах осуществления предусматриваемые соли по изобретению включают, но не ограничиваются этим, соли L-аргинина, бенентамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лития, лизина,

магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтаноламина, трометамина и цинка. В некоторых вариантах осуществления предусматриваемые соли по изобретению включают, но не ограничиваются этим, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут также существовать в виде различных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т.п. Могут быть также получены смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель кристаллизации, изначально присутствующий в растворителе при получении или кристаллизации, или добавочный к такому растворителю.

В композициях также могут присутствовать смачивающие вещества, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, агенты высвобождения, агенты покрытия, подсластители, отдушки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и подобные; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и подобные; и (3) металл-хелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и подобные.

Примеры

Синтез иллюстративных соединений по изобретению описан в Патенте США № 8604016, который включен в настоящую заявку посредством ссылки. Также в Патенте США № 8604016 описаны протоколы для различных анализов, включая рекомбинантные ферментные анализы и анализы наблюдения клеточной пролиферации, растворимости и Сасо-2-проницаемости с использованием соединения по изобретению.

IC50 представляет собой количественный показатель,

показывающий сколько соединения необходимо для ингибирования данной биологической активности на половину.

Различные *in vitro* и *in vivo* исследования эффективности иллюстративных ингибиторов глутаминазы против различных типов рака представлены в публикации заявки США № 2015/0004134, которая включена в настоящую заявку посредством ссылки.

Пример 1: Испытание эффективности с использованием ксенотрансплантата аденокарциномы легкого

Самкам scid/beige мышей (n=20) возраста 6-8 недель имплантировали подкожно 1×10^7 H2122 клеток аденокарциномы легкого на мышью, суспендированных в PBS. Мышей рандомизированно распределяли на следующие две группы n=10 мышей/группа: 1) контрольная группа введения носителя (25% гидроксипропил- β -циклодекстрин) и 2) группа введения соединения 670 перорально при 200 мг/кг (сформулировано при 20 мг/мл в 25% HP- β -CD). Для обеих групп введение начинали через 24 часа после имплантации и продолжали перорально два раза в день в течение 23 дней. Опухоли измеряли циркулем три раза в неделю и объем опухоли рассчитывали с использованием формулы объем опухоли (мм^3) = $(a \times b^2/2)$, где 'b' представляет собой наименьший диаметр, и 'a' представляет собой наибольший перпендикулярный диаметр. **P-значение < 0,01 (двусторонний T-критерий). Результаты показаны на Фиг. 1.

Пример 2: Активирующие мутации в KRAS или EGFR предсказывают чувствительность к соединению 670 в NSCLC

Как показано на Фиг. 2, клеточные линии немелкоклеточного рака легких, демонстрирующие KRAS-мутацию, типично более чувствительны к лечению соединением 670 (CB-839), чем nsc1c клеточные линии дикого типа (wt), с бóльшим числом случаев остановки роста и/или клеточной гибели.

Чувствительность к соединению 670 (CB-839) соотносится с присутствием KRAS- и EGFR-мутаций для некоторых немелкоклеточных карцином легкого, как показано в Таблице 3.

Таблица 3

EGFR/KRAS-мутации и чувствительность к ингибитору глутаминазы

	Чувствительность к	KRAS	KRAS АМП	EGFR
--	--------------------	------	----------	------

	CB-839					
клеточная линия	средн.	SEM	n			
A549 (CALA)	-68,565	0,206	2	KRAS G12S	отсутствие амп.	wt
H2023 (CALA)	-47	11,533	3	wt	отсутствие амп.	wt
H1568 (CALA)	-38	8,073	4	wt	отсутствие амп.	wt
H358 (CALA)	-34	13,22	4	KRAS G12C	отсутствие амп.	wt
H2030 (CALA)	-30	4,58	3	KRAS G12C	отсутствие амп.	wt
H2122 (CALA)	-28,637	14,635	5	KRAS G12C	отсутствие амп.	wt
H2347 (CALA)	-14	4,16	3	KRAS L19F	отсутствие амп.	wt
H23 (CALA)	-13	8,052	4	KRAS G12C	АМП	wt
H1703 (CALA)	-10	3,764	4	wt	АМП	wt
HCC827 (CALA)	-9	11,93	3	wt	отсутствие амп.	делеция экзона 19 EGFR
H441 (CALA)	-2,67	0,67	3	KRAS G13V	АМП	wt
H661 (CALA)	1,33	7,86	3	wt	АМП	wt
H1437 (CALA)	8,33	1,86	3	wt	отсутствие амп.	wt
H647 (CALA)	18,267	6,871	3	KRAS G13D	отсутствие амп.	wt
H1650 (CALA)	19	0	1	wt	отсутствие амп.	делеция экзона 19 EGFR

H1975 (CALA)	22,225	16,481	4	wt	отсутствие амп.	EGFR L858R/T79 0M
H226 (CALA)	38,75	14,659	4	wt	отсутствие амп.	wt
H2073 (CALA)	57,67	20,22	3	wt	отсутствие амп.	wt
H1563 (CALA)	61,5	12,26	4	wt	отсутствие амп.	wt
H1299 (CALA)	68,67	4,91	3	wt	отсутствие амп.	wt
H2085 (CALA)	80,667	23,877	3	wt	отсутствие амп.	нет данных
H838 (CALA)	82	5,29	3	wt	АМП	wt
H1693 (CALA)	82,67	9,53	3	wt	отсутствие амп.	wt
ChaGo-K1 (CALA)	86	6	3	wt	отсутствие амп.	wt

Генетическую мутацию в каждой из клеточных линий, показанных в Таблице 3, определяли при помощи CCLE (Cancer Cell Line Encyclopedia), за исключением H2085, которую определяли с использованием базы данных University of Texas Southwestern database.

Пример 3: Совместное введение ингибитора глутаминазы и противоракового средства

Клетки обрабатывали с титрованием дозы либо СВ-839, противораковым средством, либо их смесью в течение 72 часов в питательной среде. По окончании инкубации жизнеспособность клеток измеряли с использованием Cell Titer Glo в соответствии с протоколом изготовителя (Promega, Madison, WI). Клеточная пролиферация для всех обработок соединением представлена в виде столбиковых диаграмм, где выход люминесценции, Относительные Световые Единицы (RLU), соотносится с количеством выживших клеток. Показатели для комбинации рассчитывали с использованием

программы Calculusyn (biosoft.com) и представляли для отдельных смесей СВ-839 и каждого средства. Результаты для комбинированной терапии показаны на Фиг. 3.

Пример 4: Испытание СВ-839, селуметиниба и комбинации СВ-839 и селуметиниба с использованием ксенотрансплантата.

Самкам scid/beige мышей (возраст 7-9 недель) имплантировали подкожно 1×10^7 клеток рака легких H2122 в смеси 1:1 с матригелем. Опухоли измеряли циркулями три раза в неделю и объем опухоли рассчитывали с использованием формулы объем опухоли (мм^3) = $(a \times b^2/2)$, где 'b' представляет собой наименьший диаметр, и 'a' представляет собой наибольший перпендикулярный диаметр. Когда объем опухоли увеличивался при трех последовательных измерениях (средний объем опухоли $\sim 450 \text{мм}^3$), мышей рандомизированно распределяли на следующие четыре группы обработки, n=10 мышей на группу: 1) контрольная группа введения носителя (25% гидроксипропил- β -циклодекстрин) при введении перорально два раза в день; 2) СВ-839 (Соединение 670) при 200 мг/кг (сформулированное при 20 мг/мл в 25% HP- β -CD) при введении перорально два раза в день; 3) селуметиниб при 1 мг/кг (сформулированный в 0,5% СМС/0,1% PS80) при введении перорально раз в день; и 4) СВ-839 при 200 мг/кг при введении перорально два раза в день, и селуметиниб при 1 мг/кг при введении перорально раз в день. **P-значение < 0,01 (двусторонний T-критерий). Результаты показаны на Фиг. 3.

Включение посредством ссылки

Все публикации и патенты, указанные в настоящей заявке, включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте, как если бы каждая такая публикация или патент были специально и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. В случае противоречий, преимущество имеет настоящая заявка, включая любые определения, содержащиеся в ней. Соединения, способы синтеза и протоколы экспериментов и результаты патента США № 8604016, поданного 19 ноября 2012 года и изданного 10 декабря 2013 года, включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Эквиваленты

Хотя были обсуждены конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, представленное выше описание изобретения является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие варианты изобретения будут очевидны для специалистов в данной области при рассмотрении этого описания и представленной ниже формулы изобретения. Полный объем изобретения должен определяться со ссылкой на формулу изобретения, вместе с полным объемом ее эквивалентов, и описание изобретения, вместе с такими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

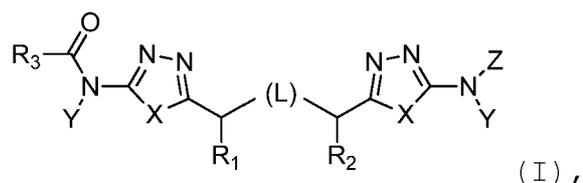
1. Способ лечения рака легких у пациента, включающий:

а) определение, характеризуется или нет рак легких KRAS-мутацией или EGFR-мутацией; и

б) если рак легких характеризуется KRAS-мутацией или EGFR-мутацией, то введение пациенту эффективного количества ингибитора глутаминазы.

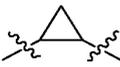
2. Способ идентификации пациента с раком легких, который может получить пользу от лечения ингибитором глутаминазы, включающий определение, имеет или нет клетка рака легких пациента мутацию в KRAS или EGFR, где мутация в KRAS или EGFR в клетках рака легких пациента указывает на то, что пациент может получить пользу от лечения ингибитором глутаминазы.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где ингибитор глутаминазы представляет собой соединение формулы I,



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2 , CH_2S ,

SCH_2 , CH_2NHCH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ или , где любой атом водорода CH - или CH_2 -группы может быть замещен алкилом или алкокси, любой водород NH -группы может быть замещен алкилом, и любой атом водорода CH_2 -группы в CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ или CH_2 может быть замещен гидроксигруппой;

X, независимо для каждого случая, представляет собой S, O или $\text{CH}=\text{CH}$, где любой атом водорода CH группы может быть замещен алкилом;

Y, независимо для каждого случая, представляет собой H или $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$;

R_7 , независимо для каждого случая, представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, алкокси, аминоалкил, алкиламиноалкил, гетероциклилалкил или гетероциклилалкокси;

Z представляет собой H или $\text{R}_3(\text{CO})$;

$C(O)R_7$, и где по меньшей мере два из R_8 , R_9 и R_{10} не являются H.

4. Способ по п. 3, где L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 .

5. Способ по п. 3, где L представляет собой CH_2CH_2 .

6. Способ по любому из пп. 3-5, где Y представляет собой H.

7. Способ по любому из пп. 3-6, где X, независимо для каждого случая, представляет собой S или $CH=CH$, где любой атом водорода CH группы может быть замещен алкилом.

8. Способ по любому из пп. 3-7, где Z представляет собой $R_3(CO)$.

9. Способ по п. 8, где R_3 не является в каждом случае одинаковым.

10. Способ по любому из пп. 3-9, где R_1 и R_2 каждый представляет собой H.

11. Способ по любому из пп. 3-10, где R_3 , независимо для каждого случая, представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

12. Способ по любому из пп. 3-11, где R_3 , независимо для каждого случая, представляет собой $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидроксигруппу, гидроксигруппу алкила, алкокси или алкоксиалкил.

13. Способ по п. 12, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил или гетероарил.

14. Способ по п. 12 или 13, где R_{10} представляет собой гидроксигруппу, гидроксигруппу алкила или алкокси.

15. Способ по п. 3, где L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $R_3(CO)$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, и R_3 , независимо для каждого случая, представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

16. Способ по п. 15, где R_3 является в каждом случае одинаковым.

17. Способ по п. 3, где L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 ,

CH_2S или SCH_2 , Y представляет собой H , X представляет собой S , Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H , и R_3 , независимо для каждого случая, представляет собой $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, R_9 представляет собой H , и R_{10} представляет собой гидроксигруппу, гидроксигруппу алкила, алкокси или алкоксиалкил.

18. Способ по п. 17, где L представляет собой CH_2CH_2 .

19. Способ по п. 17 или 18, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил или гетероарил.

20. Способ по п. 19, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил.

21. Способ по любому из пп. 17-20, где R_{10} представляет собой гидроксигруппу, гидроксигруппу алкила или алкокси.

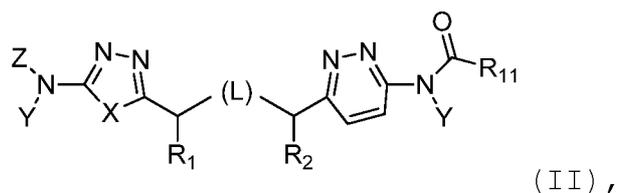
22. Способ по п. 21, где R_{10} представляет собой гидроксигруппу алкила.

23. Способ по любому из пп. 17-22, где R_3 является в каждом случае одинаковым.

24. Способ по п. 3, где L представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой H , X , независимо для каждого случая, представляет собой S или $\text{CH}=\text{CH}$, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H , и R_3 , независимо для каждого случая, представляет собой арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

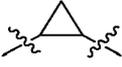
25. Способ по п. 24, где в каждом случае R_3 является одинаковым.

26. Способ по п. 1 или п. 2, где ингибитор глутаминазы представляет собой соединение формулы II,



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2 , CH_2S ,

SCH₂, CH₂NHCH₂, CH=CH или , предпочтительно CH₂CH₂, где любой атом водорода СН- или CH₂-группы может быть замещен алкилом или алкокси, любой водород NH-группы может быть замещен алкилом, и любой атом водорода CH₂-группы в CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ или CH₂ может быть замещен гидроксигруппой;

X представляет собой S, O или CH=CH, предпочтительно S или CH=CH, где любой атом водорода СН-группы может быть замещен алкилом;

Y, независимо для каждого случая, представляет собой H или CH₂O(CO)R₇;

R₇, независимо для каждого случая, представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, алкокси, аминоалкил, алкиламиноалкил, гетероциклилалкил, арилалкил или гетероциклилалкокси;

Z представляет собой H или R₃(CO);

R₁ и R₂ каждый независимо представляют собой H, алкил, алкокси или гидроксигруппы, предпочтительно H;

R₃ представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксилалкил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, гетероарилоксиалкил или C(R₈)(R₉)(R₁₀), N(R₄)(R₅) или OR₆, где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием C(O)R₇;

R₄ и R₅, каждый независимо, представляют собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидроксилалкил, ацил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием C(O)R₇;

R₆, независимо для каждого случая, представляет собой

замещенный или незамещенный алкил, гидроксипалкил, аминопалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $C(O)R_7$; и

R_8 , R_9 и R_{10} каждый независимо представляют собой Н или замещенный или незамещенный алкил, гидроксипалкил, аминопалкил, ациламиноалкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, или R_8 и R_9 вместе с углеродом, с которым они связаны, образуют карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $C(O)R_7$, и где по меньшей мере два из R_8 , R_9 и R_{10} не являются Н;

R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил или $C(R_{12})(R_{13})(R_{14})$, $N(R_4)(R_{14})$ или OR_{14} , где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $C(O)R_7$;

R_{12} и R_{13} , каждый независимо, представляют собой Н или замещенный или незамещенный алкил, гидроксипалкил, аминопалкил, ациламиноалкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $C(O)R_7$, и где R_{12} и R_{13} оба одновременно не являются Н; и

R_{14} представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил.

27. Способ по п. 26, где R_{11} представляет собой замещенный

или незамещенный арилалкил.

28. Способ по п. 27, где R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный бензил.

29. Способ по любому из пп. 26-28, где L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 .

30. Способ по п. 29, где L представляет собой CH_2CH_2 .

31. Способ по любому из пп. 26-30, где каждый Y представляет собой H.

32. Способ по любому из пп. 26-31, где X представляет собой S или $CH=CH$.

33. Способ по п. 32, где X представляет собой S.

34. Способ по любому из пп. 26-33, где Z представляет собой $R_3(CO)$.

35. Способ по п. 34, где R_3 и R_{11} не являются одинаковыми.

36. Способ по любому из пп. 26-35, где R_1 и R_2 каждый представляет собой H.

37. Способ по п. 34, где R_3 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

38. Способ по п. 37, где R_3 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил.

39. Способ по п. 34, где R_3 представляет собой $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидроксигруппу, гидроксигруппу алкил, алкокси или алкоксиалкил.

40. Способ по п. 39, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил или гетероарил.

41. Способ по п. 39 или 40, где R_{10} представляет собой гидроксигруппу, гидроксигруппу алкил или алкокси.

42. Способ по п. 26, где L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $R_3(CO)$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, R_3 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, и R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил.

43. Способ по п. 42, где R_3 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил.

44. Способ по п. 26, где L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , Y представляет собой H , X представляет собой S , Z представляет собой $R_3(CO)$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H , R_3 представляет собой $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, R_9 представляет собой H , R_{10} представляет собой гидрокси, гидроксилалкил, алкокси или алкоксилалкил, и R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил.

45. Способ по п. 44, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил или гетероарил.

46. Способ по п. 45, где R_8 представляет собой гетероарил.

47. Способ по любому из пп. 44–46, где R_{10} представляет собой гидрокси, гидроксилалкил или алкокси.

48. Способ по п. 26, где L представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой H , X представляет собой S или $CH=CH$, Z представляет собой $R_3(CO)$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H , R_3 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, и R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил.

49. Способ по п. 48, где R_3 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил.

50. Способ по п. 26, где L представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой H , X представляет собой S , Z представляет собой $R_3(CO)$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H , R_3 представляет собой $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой H , R_{10} представляет собой гидрокси, гидроксилалкил или алкокси, и R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил.

51. Способ по любому из предшествующих пунктов, где мутация приводит к уровню экспрессии $KRAS$ или $EGFR$, который отличается от нормальных клеток легких, или к уровню конститутивной активности $KRAS$ или $EGFR$, который отличается от нормальных клеток легких.

52. Способ по любому из предшествующих пунктов, где мутация приводит к сверхэкспрессии или повышенной конститутивной активности KRAS или EGFR.

53. Способ по п. 52, где мутация представляет собой амплификацию гена, кодирующего KRAS или EGFR.

54. Способ по п. 52, где мутация представляет собой делецию в гене, кодирующем KRAS или EGFR.

55. Способ по п. 52, где мутация представляет собой вставку в гене, кодирующем KRAS или EGFR.

56. Способ по п. 52, где мутация представляет собой точечную мутацию, приводящую к изменению по меньшей мере одного аминокислотного остатка в аминокислотной последовательности KRAS или EGFR белка.

57. Способ по любому из предшествующих пунктов, где рак легких представляет собой немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC).

58. Способ по п. 56, где NSCLC представляет собой аденокарциному легкого.

59. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий совместное введение лучевой терапии.

60. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий совместное введение одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических средств.

61. Способ по п. 60, где совместное введение одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических средств обеспечивает лучшую эффективность по сравнению с каждым отдельным введением ингибитора глутаминазы или одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических средств.

62. Способ по п. 61, где совместное введение одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических средств обеспечивает синергический эффект.

63. Способ по п. 61, где совместное введение одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических средств обеспечивает аддитивный эффект.

64. Способ по любому из пп. 60-63, где ингибитор глутаминазы и одно или несколько дополнительных

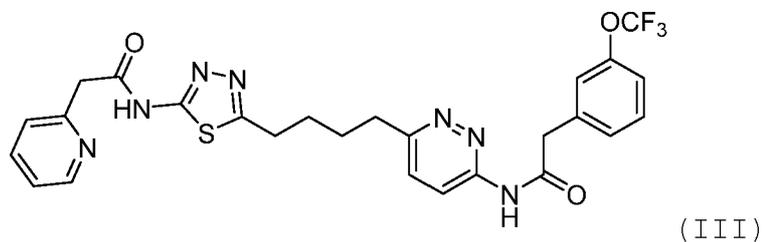
химиотерапевтических средств вводят одновременно.

65. Способ по любому из пп. 60-63, где одно или несколько дополнительных химиотерапевтических средств вводят в пределах времени от около 5 минут до около 168 часов до или после введения ингибитора глутаминазы.

66. Способ по любому из пп. 60-65, где одно или несколько дополнительных химиотерапевтических средств выбраны из афатиниба дималеата, бевацизумаба, карбоплатина, церитиниба, цисплатина, кризотиниба, доцетаксела, доксорубицина гидрохлорида, эрлотиниба гидрохлорида, этопозид, гефитиниба, гемцитабина гидрохлорида, мехлоретамин гидрохлорида, метотрексата, паклитаксела, преметрекседа динатрия, рамуцирумаба, топотекана гидрохлорида, винорелбина тартрата.

67. Способ по любому из пп. 60-65, где одно или несколько дополнительных химиотерапевтических средств представляют собой селуметиниб.

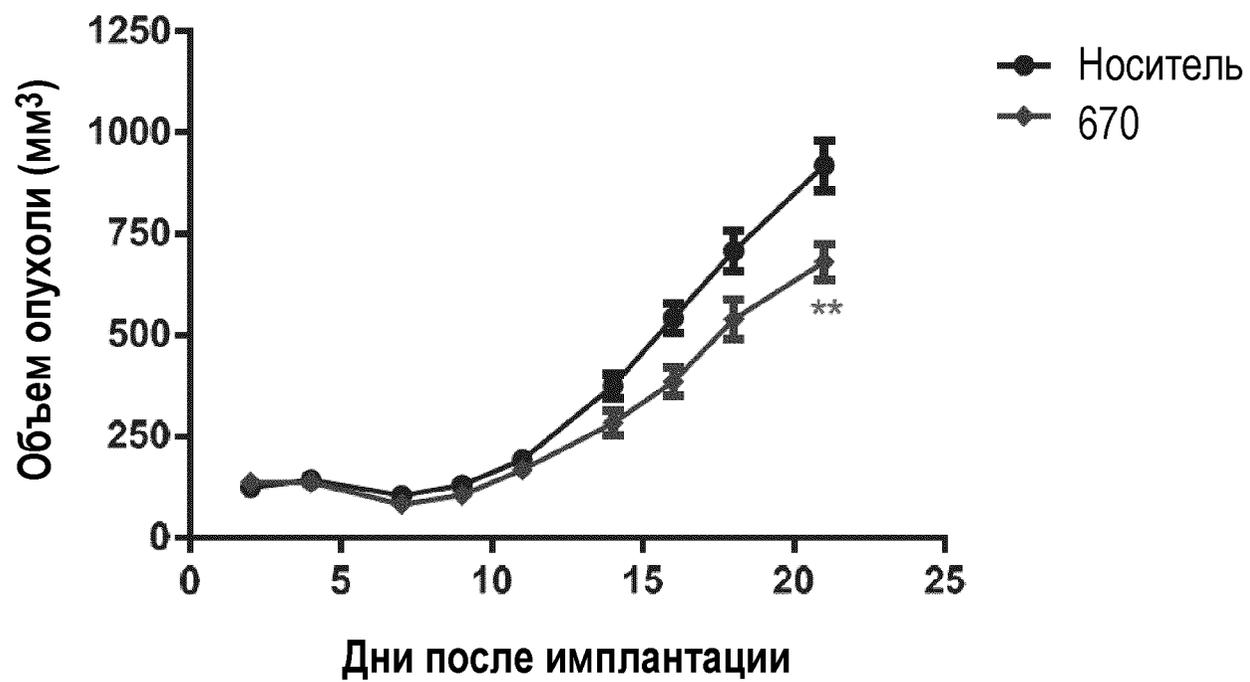
68. Способ по п. 67, где ингибитор глутаминазы представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III):



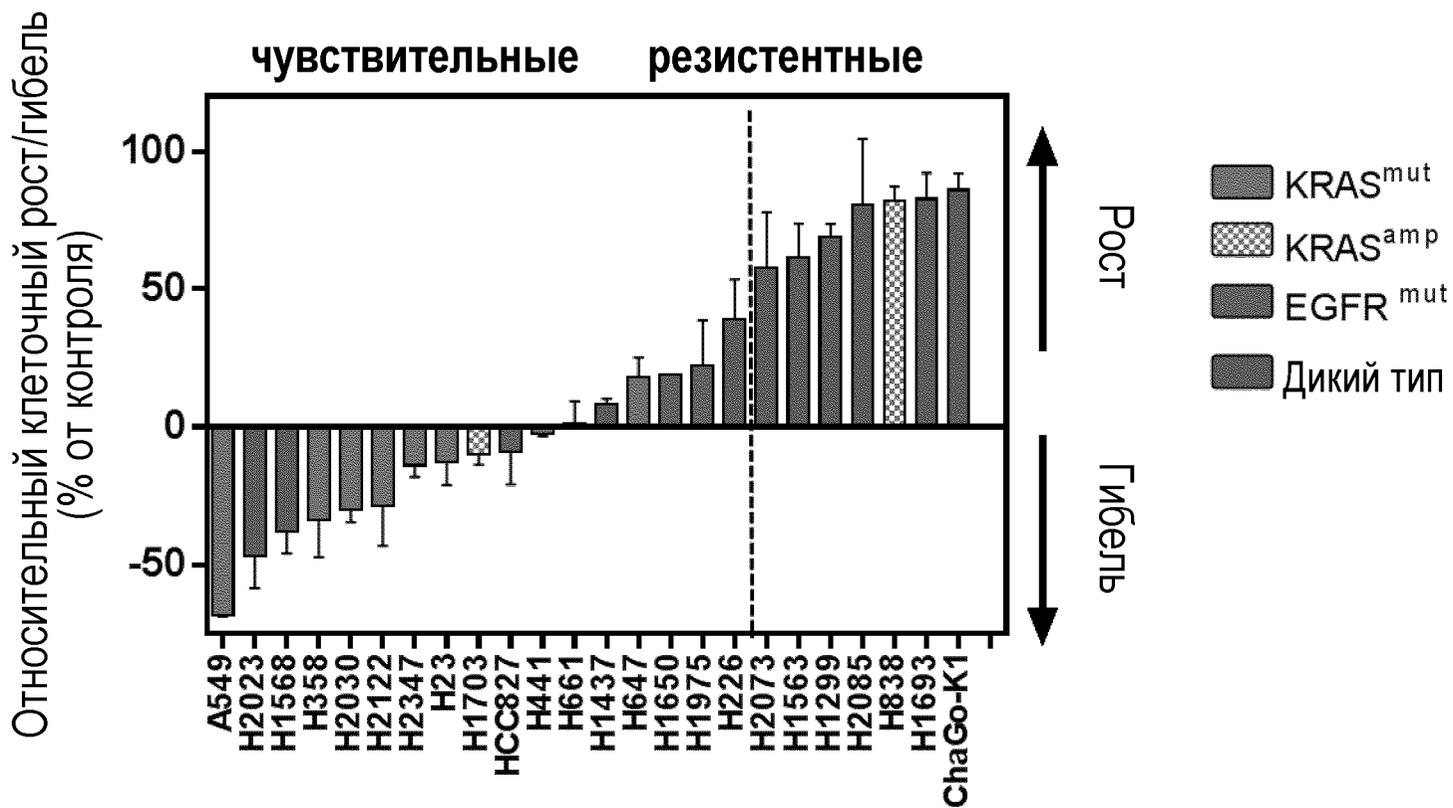
или его фармацевтически приемлемую соль.

По доверенности

Ксенотрансплантат аденокарциномы легкого H2122

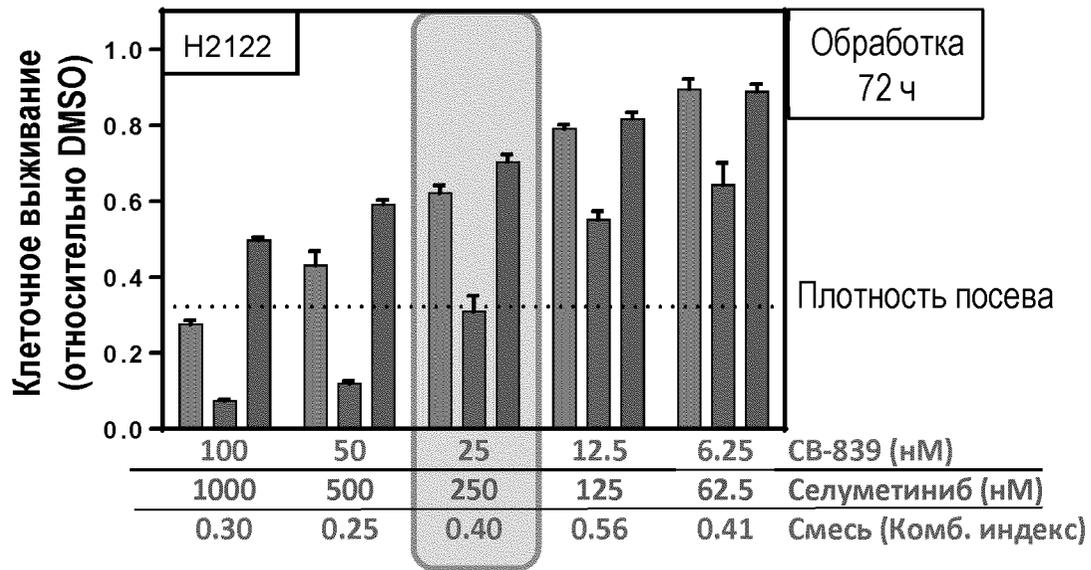


ФИГ.1



Статистический анализ	P-значение
критерий хи-квадрат	0.005
t-критерий	0.026

ФИГ.2



ФИГ.3