

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036001

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.11

(21) Номер заявки
201692511

(22) Дата подачи заявки
2015.06.12

(51) Int. Cl. *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) КОМБИНАЦИЯ ЭРЛОТИНИБА И ИНГИБИТОРА ГЛУТАМИНАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКИХ

(31) 62/012,061; 62/149,487

(32) 2014.06.13; 2015.04.17

(33) US

(43) 2017.06.30

(86) PCT/US2015/035577

(87) WO 2015/192014 2015.12.17

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КАЛИТЕРА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Стеггерда Сьюзанн М., Маккиннон
Эндрю Л., Родригес Мирна Л., Чжан
Дун, Парлати Франческо (US)

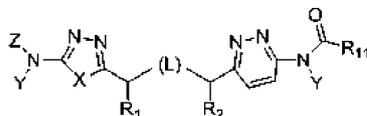
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2014089048
WO-A1-2012006506
WO-A1-2013078123

Antitumor activity of the glutaminase inhibitor CB-839 in triple-negative breast cancer. Molecular cancer therapeutics, 2014, 13.4: 890-901. <http://mct.aacrjournals.org/content/13/4/890.long> GROSS, Matt I., et al. 30 Apr 2014 (2014/04/30) pages 890, 891, Figure 6

Structural basis for the allosteric inhibitory mechanism of human kidney-type glutaminase (KGA) and its regulation by Raf-Mek-Erk signaling in cancer cell metabolism. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2012, 109.20: 7705-7710. THANGAVELU, K., et al. 15 May 2012 (2012/05/15) pages 7709, 7710

(57) Изобретение относится к способу лечения или профилактики рака, включающему совместное введение ингибитора глутаминазы и эрлотиниба, где рак представляет собой рак лёгких; и ингибитор глутаминазы представляет собой соединение формулы Ia



(Ia),

или его фармацевтически приемлемую соль. Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения рака легких, содержащей ингибитор глутаминазы и эрлотиниб, где ингибитор глутаминазы представляет собой соединение формулы Ia. Изобретение обеспечивает улучшенное лечение рака легких.

036001 B1

036001 B1

Родственные заявки

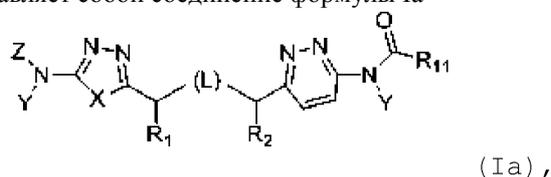
Настоящая заявка претендует на преимущество приоритета предварительной патентной заявки США № 62/012061, поданной 13 июня 2014 года, и предварительной патентной заявки США № 62/149487, поданной 17 апреля 2015 года, содержание которых включено в настоящее изобретение посредством ссылки.

Уровень техники

Известно, что раковые клетки задействуют экзогенный глутамин, хотя в разных типах рака степень их зависимости различна. В этих активно пролиферирующих раковых клетках превращение глутамина в лактат, также называемое "глутаминализом", является основным источником энергии в виде НАДФН (восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата). Первым этапом глутаминализа является дезаминирование глутамина, которое катализируется ферментом глутаминазой (GLS), с образованием глутамата и аммиака. Таким образом, действуя в качестве контрольной точки для метаболизма глутамина, глутаминаза может стать потенциальной новой мишенью для лечения рака. Проверить эту гипотезу позволяют созданные в последнее время ингибиторы глутаминазы, которые являются специфичными и могут быть изготовлены в рецептуре для применения *in vivo*. Для клинического применения этих соединений предпочтительными будут терапевтические подходы.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики рака, включающему совместное введение ингибитора глутаминазы и эрлотиниба, где рак представляет собой рак лёгких; и ингибитор глутаминазы представляет собой соединение формулы Ia



или его фармацевтически приемлемую соль, где

L представляет собой CH_2CH_2 ;

X представляет собой S;

каждый Y представляет собой H;

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

каждый из R_1 и R_2 независимо представляет собой H;

R_3 представляет собой замещенный или незамещенный 5-7-членный арил- C_{1-6} -алкил или 5-7-членный гетероарил- C_{1-6} -алкилалкил; и

R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный 5-7-членный арил- C_{1-6} -алкил;

где заместители при R_3 или R_{11} независимо выбраны из галогена, amino, гидроксигруппы, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси и гало- C_{1-6} -алкокси, где каждый гетероарил и гетероцикл содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение ингибитора глутаминазы и эрлотиниба обеспечивает повышенную эффективность по сравнению с введением по отдельности ингибитора глутаминазы или эрлотиниба в качестве единственного вещества.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение эрлотиниба и ингибитора глутаминазы обеспечивает синергетический эффект.

В некоторых вариантах осуществления эрлотиниб и ингибитор глутаминазы вводятся одновременно.

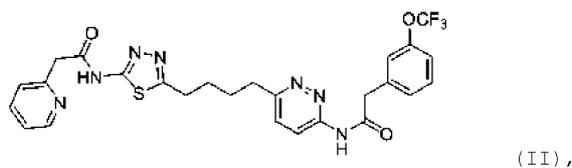
В некоторых вариантах осуществления эрлотиниб вводится с интервалом приблизительно от 5 мин приблизительно до 168 ч перед введением ингибитора глутаминазы или после такого введения.

В некоторых вариантах осуществления R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный бензил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 и R_{11} не являются идентичными.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой замещенный или незамещенный 5-7-членный гетероарил- C_{1-6} -алкил.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор глутаминазы представляет собой соединение, имеющее формулу (II)



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления рак является резистентным к эрлотинибу.

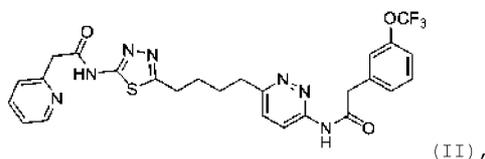
В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает совместное ве-

дение одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических веществ.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных химиотерапевтических веществ включает аминоклетимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназы, вакцину БЦЖ (bcg), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфид, камптотецин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенестрол, диэтилstilбестрол, доцетаксел, доксорубин, эпирубицин, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстим, флударабин, флудрокортизон, фторурацил, флюоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, гозерелин, гидроксимочевину, идарубин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метформин, метотрексат, митомицин, митотан, митоксантрон, нилютамид, нокодазолом, октреотид, оксалиплатина, паклитаксел, памидронат, пентостатин, перифозин, пликамицин, порфирин, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, тамоксифен, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанину, тиопелу, титаноцена дихлорид, топотекан, трастузумаб, третиноин, винбластин, винкристин, виндезин или винорелбин.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно содержит применение одного или нескольких видов нехимиотерапевтического лечения рака.

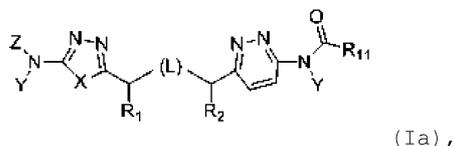
В некоторых вариантах осуществления ингибитор глутаминазы представляет собой соединение формулы II



или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном варианте осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения рака легких, содержащей ингибитор глутаминазы и эрлотиниб, где ингибитор глутаминазы представляет собой соединение формулы Ia



или его фармацевтически приемлемую соль, где

L представляет собой CH_2CH_2 ;

X представляет собой S;

каждый Y представляет собой H;

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

каждый из R_1 и R_2 независимо представляет собой H;

R_3 представляет собой замещенный или незамещенный 5-7-членный арил- C_{1-6} -алкил или 5-7-членный гетероарил- C_{1-6} -алкил; и

R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный 5-7-членный арил- C_{1-6} -алкил;

где заместители при R_3 или R_{11} независимо выбраны из галогена, amino, гидроксид, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси и гало- C_{1-6} -алкокси, где каждый гетероарил и гетероцикл содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

Подробное описание чертежей

Фиг. 1, которая состоит из частей A-F, содержит ряд гистограмм, на которых показано синергетическое действие в клеточных линиях рака легкого между соединением СВ-839 и ингибитором EGFR эрлотинибом при разных концентрациях соединения СВ-839. Соединение СВ-839 имеет химическую структуру формулы (II).

Фиг. 2 представляет собой гистограмму, на которой показана терапевтическая эффективность соединения СВ-839, эрлотиниба и комбинации СВ-839 и эрлотиниба в клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Клеточные линии НМРЛ H1650 являются моделями, резистентными к эрлотинибу. Несмотря на резистентность этих раковых клеток к эрлотинибу, комбинация СВ-839 и эрлотиниба усиливает противораковые эффекты каждого отдельного соединения. На фиг. 2 также представлен график, показывающий результаты исследования с ксенотрансплантатом *in vivo* комбинации СВ-839 и эрлотиниба в раковых опухолях легких.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания или неврологического заболевания, и указанный спо-

соб содержит совместное введение ингибитора глутаминазы и противоракового вещества, выбранного из ингибитора фермента (такого как ингибитор киназы), ингибитора митоза, ДНК-модифицирующего вещества и аналога цитидина.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение противоракового вещества и ингибитора глутаминазы обеспечивает повышенную эффективность по сравнению с введением противоракового вещества или ингибитора глутаминазы по отдельности в качестве единственного вещества.

В некоторых вариантах осуществления комбинированное введение противоракового вещества и ингибитора глутаминазы обеспечивает дополнительный эффект.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение противоракового вещества и ингибитора глутаминазы дает синергетический эффект.

В некоторых вариантах осуществления противораковое вещество и ингибитор глутаминазы вводят одновременно.

В некоторых вариантах осуществления противораковое вещество вводят перед ингибитором глутаминазы или после него с интервалом времени приблизительно от 5 мин приблизительно до 168 ч.

В некоторых вариантах осуществления противораковое вещество выбрано из следующего: ингибиторы сборки микротрубочек, ингибиторы АКТ, ингибиторы mTOR, ингибиторы MEK, ингибиторы RTK, ингибиторы ATM, ингибиторы ATR, ингибиторы PI3K, ингибиторы EGFR, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-kit, ДНК-сшивающие вещества, ДНК-интеркалирующие вещества и аналоги цитидина.

В некоторых вариантах осуществления противораковое вещество выбрано из следующего: ингибиторы сборки микротрубочек, ингибиторы АКТ, ингибиторы mTOR, ингибиторы MEK, ингибиторы RTK, ингибиторы ATM, ингибиторы ATR, ингибиторы PI3K, ингибиторы EGFR, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-kit, ингибиторы PARP, ДНК-сшивающие вещества, ДНК-интеркалирующие вещества и аналоги цитидина.

В некоторых вариантах осуществления противораковое вещество представляет собой ингибитор PARP.

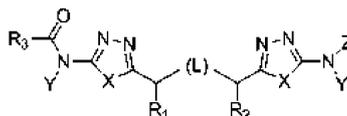
В некоторых вариантах осуществления противораковое вещество выбрано из следующего: винкристин, карбоплатин, цисплатин, гемцитабин, МК2206, эверолимус, траметиниб, сунитиниб, сорафениб, BEZ235, паклитаксел, доцетаксел, эрлотиниб, селуметиниб, сиролимус, траметиниб, темсиролимус, пазопаниб и GSK1120212.

В некоторых вариантах осуществления противораковое вещество выбрано из следующего: винкристин, карбоплатин, цисплатин, гемцитабин, МК2206, эверолимус, траметиниб, сунитиниб, сорафениб, BEZ235, паклитаксел, доцетаксел, эрлотиниб, селуметиниб, сиролимус, траметиниб, темсиролимус, пазопаниб, олапариб и GSK1120212.

В некоторых вариантах осуществления противораковое вещество представляет собой олапариб.

В некоторых вариантах осуществления противораковым веществом является азацитидин.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор глутаминазы представляет собой соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль, в котором

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 представляет собой CH_2CH_2 , при этом любой атом водорода в группе CH или CH_2 может быть замещен на алкил или алкокси, любой атом водорода в группе NH может быть замещен на алкил, и любой атом водорода в группе CH_2 из CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ или CH_2 может быть замещен на гидроксильную группу;

X, в каждом случае независимо, представляет собой S, O или $\text{CH}=\text{CH}$, предпочтительно S или $\text{CH}=\text{CH}$, при этом любой атом водорода в группе CH может быть замещен алкилом;

Y, в каждом случае независимо, представляет собой H или $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$;

R_7 , в каждом случае независимо, представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, алкокси, аминоалкил, алкиламиноалкил, гетероциклилалкил, арилалкил или гетероциклилалкокси;

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

каждый из R_1 и R_2 независимо друг от друга представляет собой H, алкил, алкокси или гидроксильную группу;

R_3 , в каждом случае независимо, представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксильную группу, 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 , при этом любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

каждый из R_4 и R_5 независимо друг от друга представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидроксильную группу, ацил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксиалкил, арил, ари-

лалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, при этом любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $C(O)R_7$;

R_6 , в каждом случае независимо, представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксильный алкил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, при этом любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $C(O)R_7$; и

каждый из R_8 , R_9 и R_{10} независимо друг от друга представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил, гидроксильный алкил, гидроксильный алкил, амино, ациламино, аминоалкил, 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 атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, при этом любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $C(O)R_7$, и при этом по меньшей мере два из R_8 , R_9 и R_{10} не являются H.

В некоторых вариантах осуществления, в которых замещены алкил, гидроксильный алкил, амино, ациламино, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, эти группы замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из следующих заместителей: замещенный или незамещенный алкил, такой как перфторалкил (например, трифторметил), алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилалкокси, арилокси, арилоксиалкил, гидроксильный алкил, галоген, алкокси, такой как перфторалкокси (например, трифторметокси), алкоксиалкокси, гидроксильный алкил, гидроксильный алкиламино, гидроксильный алкоксильный алкил, амино, аминоалкил, алкиламино, аминоалкилалкокси, аминоалкокси, ациламино, ациламиноалкил, такой как перфторациламиноалкил (например, трифторметилациламиноалкил), ацилокси, циклоалкил, циклоалкилалкил, циклоалкилалкокси, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероциклилокси, гетероциклилалкокси, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкокси, гетероарилокси, гетероарилоксиалкил, гетероциклиламиноалкил, гетероциклиламиноалкокси, амидо, алкиламидоалкил, амидин, имин, оксо, карбонил (такой как карбоксильный алкил, алкоксикарбонил, формил или ацил, включая перфторацил (например, $C(O)CF_3$)), карбонилалкил (например, карбоксиалкил, алкоксикарбонилалкил, формилалкил или ацилалкил, включая перфторацилалкил (например, -алкил $C(O)CF_3$)), карбамат, алкилкарбамат, мочевины, алкилмочевина, сульфат, сульфонат, сульфамид, сульфон, сульфаниламид, сульфониламин, циано, нитро, азида, сульфидрида, алкилтио, тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), фосфорил, фосфат, фосфонат или фосфинат.

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 , при этом любой атом водорода в группе CH_2 может быть замещен на алкил или алкокси, и любой атом водорода в группе CH_2 из 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 $CH=CH$. В некоторых вариантах осуществления один или оба X представляют собой $CH=CH$. В некоторых вариантах осуществления каждый из X представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления один X представляет собой S, и другой X представляет собой $CH=CH$.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $R_3(CO)$. В некоторых вариантах осуществления, в которых Z представляет собой $R_3(CO)$, каждый из R_3 не является одинаковым (например, соединение формулы I не является симметричным).

В некоторых вариантах осуществления каждый из 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 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, при этом R_8 представляет собой арил, арилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, например, арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидроксильный алкил, алкокси или алкоксиалкил, например, гидроксильный алкил, гидроксильный алкил или алкокси.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , например, CH_2 , CH_2 , CH_2S или SCH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $R_3(CO)$, каждый из R_1 и R_2 представляет собой H, и каждый из R_3 представляет собой арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых таких вариантах осуществления каждый из R_3 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 $R_3(CO)$, каждый из R_1 и R_2 пред-

ставляет собой Н, и каждый из R_3 представляет собой $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, при этом R_8 представляет собой арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, такой как арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой Н, и R_{10} представляет собой гидрокси, гидроксиалкил, алкокси или алкоксиалкил, такой как гидрокси, гидроксиалкил или алкокси. В некоторых таких вариантах осуществления каждый из R_3 является одинаковым.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой Н, X представляет собой S или $CH=CH$, Z представляет собой $R_3(CO)$, каждый из R_1 и R_2 представляет собой Н, и каждый из 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 один или оба имеющихся X представляют собой $CH=CH$, например, один имеющийся X представляет собой S, и другой X представляет собой $CH=CH$. В некоторых вариантах осуществления, упомянутых выше, каждый из R_3 является одинаковым. В других упомянутых выше вариантах осуществления, в которых один из имеющихся X представляет собой S, и другой имеющийся X представляет собой $CH=CH$, эти два R_3 не являются одинаковыми.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой Н, X представляет собой S, Z представляет собой $R_3(CO)$, каждый из R_1 и R_2 представляет собой Н, и каждый из R_3 представляет собой $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, при этом R_8 представляет собой арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой Н, и R_{10} представляет собой гидрокси, гидроксиалкил или алкокси. В некоторых таких вариантах осуществления R_8 представляет собой арил и R_{10} представляет собой гидроксиалкил. В некоторых таких вариантах осуществления в каждом случае R_3 является одинаковым.

В некоторых вариантах осуществления, в которых 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 группы R_3 не являются алкилом, например, метилом, или $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, при этом R_8 , R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород или алкил.

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

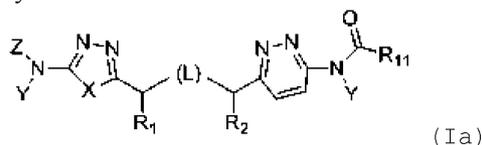
В некоторых вариантах осуществления, в которых L представляет собой CH_2CH_2 , X представляет собой O, и Z представляет собой $R_3(CO)$, обе группы R_3 не являются $N(R_4)(R_5)$, при этом R_4 представляет собой арил, такой как фенил, и R_5 представляет собой Н.

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

В некоторых вариантах осуществления, в которых L представляет собой CH_2SCH_2 , X представляет собой S, и Z представляет собой $R_3(CO)$, обе группы R_3 не являются $N(R_4)(R_5)$, при этом 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 Н.

В некоторых вариантах осуществления, в которых L представляет собой $CH_2CH_2CH_2$, X представляет собой S, и Z представляет собой $R_3(CO)$, обе группы R_3 не являются алкилом, таким как метил, этил или пропил, циклоалкилом, таким как циклогексил, или $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, при этом любой из R_8 , R_9 и R_{10} вместе с атомом С, к которому они присоединены, образуют любое из вышеуказанных веществ.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения или профилактики рака, миелолипролиферативных заболеваний или иммунозависимых заболеваний, и указанный способ содержит совместное введение противоракового вещества и ингибитора глутаминазы, при этом ингибитор глутаминазы содержит соединение формулы Ia



или его фармацевтически приемлемую соль, при этом

L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$, CH_2 , CH_2S , SCH_2 , CH_2NHCH_2 , $CH=CH$, или



, предпочтительно L представляет собой CH_2CH_2 , при этом любой атом водорода в группе CH или CH_2 может быть замещен на алкил или алкокси, любой атом водорода в группе NH может быть замещен на алкил, и любой атом водорода в группе CH_2 из CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$ или CH_2 может быть замещен на гидрокси;

X представляет собой S, O или $CH=CH$, предпочтительно S или $CH=CH$, при этом любой атом водорода в группе CH может быть замещен алкилом;

Y, в каждом случае независимо, представляет собой H или $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$;

R_7 , в каждом случае независимо, представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, алкокси, аминоалкил, алкиламиноалкил, гетероциклилалкил, арилалкил или гетероциклилалкокси;

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

каждый из R_1 и R_2 независимо представляет собой H, алкил, алкокси или гидроксильная группа, предпочтительно водород;

R_3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксильная группа, 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 , при этом любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

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

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

каждый из R_8 , R_9 и R_{10} независимо друг от друга представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил, гидроксильная группа, ациламино, аминоалкил, 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 атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, при этом любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, 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, арилоксиалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, или гетероарилоксиалкил, или $\text{C}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})$, $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_{14})$ или OR_{14} , при этом любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

каждый из R_{12} и R_{13} независимо друг от друга представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидроксильная группа, ациламино, аминоалкил, ациламиноалкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, при этом любая свободная гидроксильная группа может быть ацилирована с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, и при этом R_{12} и R_{13} не являются H; и

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

В некоторых вариантах осуществления, в которых замещены алкил, гидроксильная группа, ациламино, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, эти группы замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из следующих заместителей: замещенный или незамещенный алкил, такой как перфторалкил (например, трифторметил), алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилалкокси, арилокси, арилоксиалкил, гидроксил, галоген, алкокси, такой как перфторалкокси (например, трифторметилалкокси), алкоксиалкокси, гидроксильная группа, гидроксильная группа, ациламино, ациламиноалкил, такой как перфторациламиноалкил (например, трифторметилациламиноалкил), ацилокси, циклоалкил, циклоалкилалкил, циклоалкилалкокси, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероциклилокси, гетероциклилалкокси, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкокси, гетероарилокси, гетероарилоксиалкил, гетероциклиламиноалкил, гетероциклиламиноалкокси, амидо, алкиламиноалкил, амидин, имин, оксо, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил, включая перфторацетил (например, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$)), карбонилалкил (например, карбоксиалкил, алкоксикарбонилалкил, формилалкил или ацилалкил, включая перфторацетилалкил (например, -алкил $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$)), карбамат, карбаматалкил, мочевины, алкилмочевина, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфид, сульфаниламиды, сульфониламин, циано, нитро, азида, сульфидрильные, алкилтио, тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформилат), фосфорил, фосфат, фосфонат или фосфинат.

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 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2 , CH_2S , SCH_2 или CH_2NHCH_2 , при этом любой атом водорода в группе CH_2 может быть замещен на алкил или алкокси, и любой атом водорода в группе CH_2 из CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 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 , предпочтительно представляет собой CH_2CH_2 . В некоторых вариантах осуществления L не является CH_2SCH_2 .

В некоторых вариантах осуществления каждый Y представляет собой H. В других вариантах осуществления по меньшей мере один из 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 каждый из R_1 и R_2 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$. В некоторых вариантах осуществления, в которых 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 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, при этом 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 гидрокси, гидроксиалкил, алкокси или алкоксиалкил, такой как гидрокси, гидроксиалкил или алкокси. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$ и R_3 представляет собой гетероарилалкил.

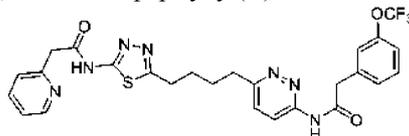
В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , например, CH_2CH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, каждый из R_1 и R_2 представляет собой H, R_3 представляет собой арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, и R_{10} 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 H, X представляет собой S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, каждый из R_1 и R_2 представляет собой H, и R_3 представляет собой $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, при этом R_8 представляет собой арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, например, арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидрокси, гидроксиалкил, алкокси или алкоксиалкил, например, гидрокси, гидроксиалкил или алкокси, и R_{11} представляет собой арилалкил. В некоторых таких вариантах осуществления R_8 представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S или $\text{CH}=\text{CH}$, например, S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, каждый из R_1 и R_2 представляет собой H, R_3 представляет собой замещенный или незамещенный 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_2CH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, каждый из R_1 и R_2 представляет собой H, R_3 представляет собой $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, при этом R_8 представляет собой арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидрокси, гидроксиалкил или алкокси, и R_{11} представляет собой арилалкил. В некоторых таких вариантах осуществления R_8 представляет собой арил и R_{10} представляет собой гидроксиалкил. В некоторых других вариантах осуществления R_8 представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в изобретении, ингибитор глутаминазы представляет собой соединение, имеющее формулу (II)



(II),

или его фармацевтически приемлемую соль. Соединение формулы (II) имеет в изобретении альтернативное название "CB-839".

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой следующие патологии: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), аденокортикальная карцинома, рак ануса, рак червеобразного отростка, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, базально-клеточная карцинома, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак кости, опухоль головного мозга, астроцитомы, опухоль головного и спинного мозга, глиома ствола мозга, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, карцинома неизвестной пер-

вичной локализации, рак центральной нервной системы, рак шейки матки, раковые заболевания детского возраста, хордома, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронические миелолипролиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, протоковая карцинома in situ (ПКИС), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластома, эпендимома, рак пищевода, эстезионеробластома, саркома Юинга, экстракраниальная опухоль из зародышевых клеток, экстрагонадная опухоль из зародышевых клеток, рак внепеченочных желчных протоков, рак глаз, фиброзная гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), опухоли из зародышевых клеток, опухоли из зародышевых клеток яичников, гестационная трофобластическая опухоль, глиома, лейкоз ворсистых клеток, рак головы и шеи, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, рак из клеток Лангерганса, ходжкинская лимфома, гипофарингеальный рак, интраокулярная меланома, опухоли из островковых клеток, саркома Капоши, рак почки, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак губы и ротовой полости, рак печени, дольковая карцинома in situ (LCIS), рак легкого, лимфома, связанная со СПИД лимфома, макроглобулинемия, рак молочной железы у мужчин, медуллобластома, медуллоэпителиома, меланома, карцинома из клеток Меркеля, злокачественные мезотелиомы, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной локализацией, карцинома срединной линии с вовлечением гена NUT, рак ротовой полости, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественная миелома/новообразование из плазматических клеток, микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическое/миелолипролиферативное новообразование, хронический миелолейкоз (ХМЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелома, множественная миелома, хроническое миелолипролиферативное расстройство, рак носовой полости, рак околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого, рак рта, рак ротовой полости, рак губы, рак ротоглотки, остеосаркома, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовых пазух, рак носовой полости, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитомы, паренхиматозные опухоли шишковидной промежуточной дифференциации, пинеобластома, опухоль гипофиза, новообразование из плазматических клеток, плевроролочная бластома, рак молочной железы, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, рак почечной лоханки, рак мочеточника, переходно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнной железы, саркома, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, плоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной локализацией, плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ), рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточная лимфома, рак яичек, рак горла, тимома, карцинома вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, тройной негативный рак молочной железы (TNBC), гестационная трофобластическая опухоль с неизвестной первичной локализацией, нетипичный рак детского возраста, рак уретры, рак матки, саркома матки, макроглобулинемия Вальденстрема или опухоль Вильмса.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из следующего: рак желчных протоков, рак молочной железы, колоректальный рак, лейкоз, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), лейкоз ворсистых клеток, Т-клеточный лейкоз, злокачественное поражение мозга, лимфома, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДККЛ), фолликулярная лимфома, ходжкинская лимфома, MALT-лимфома, мантийноклеточная лимфома (МКЛ), неходжкинская лимфома (НХЛ), рак эндометрия, рак головы и шеи, саркома Капоши, рак легкого, меланома, множественная миелома (ММ), миелодиспластическое заболевание (МДС), заболевание глаз, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак почки, рак щитовидной железы, туберозный склероз и макроглобулинемия Вальденстрема (МВ).

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак почки.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).

В некоторых вариантах осуществления миелолипролиферативное заболевание выбрано из хронического эозинофильного лейкоза, хронического миелолейкоза (ХМЛ), хронического нейтрофильного лейкоза, эссенциальной тромбоцитемии, истинной полицитемии и миелофиброза.

В некоторых вариантах осуществления иммунологическое заболевание выбрано из следующих патологий: анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, лепрозная узловатая эритема (ЛУЭ), реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), ВИЧ-ассоциированный синдром истощения, системная красная волчанка, отторжение трансплантата, пост-полицитемия, псориаз, псориатический артрит, рецидивирующие афтозные язвы, ревматоидный артрит (РА), тяжелый рецидивирующий афтозный стоматит, системный склероз и туберозный склероз.

В некоторых вариантах осуществления описанных способов настоящего изобретения противораковое вещество выбрано из следующего: ингибиторы сборки микротрубочек, ингибиторы АКТ, ингибито-

ры mTOR, ингибиторы MEK, ингибиторы RTK, ингибиторы ATM, ингибиторы ATR, ингибиторы PI3K, ингибиторы EGFR, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-kit, ДНК-сшивающие вещества, ДНК-интеркалирующие вещества и аналоги цитидина.

В некоторых вариантах осуществления описанных способов настоящего изобретения противораковое вещество выбрано из следующего: ингибиторы сборки микротрубочек, ингибиторы АКТ, ингибиторы mTOR, ингибиторы MEK, ингибиторы RTK, ингибиторы ATM, ингибиторы ATR, ингибиторы PI3K, ингибиторы EGFR, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-kit, ингибиторы PARP, ДНК-сшивающие вещества, ДНК-интеркалирующие вещества и аналоги цитидина.

В некоторых вариантах осуществления противораковое вещество представляет собой ингибитор PARP. Приведенные в качестве примера ингибиторы PARP включают олапариб, талазопариб, рабсапариб (rubicarpin) и велипариб.

В некоторых вариантах осуществления описанных способов настоящего изобретения противораковое вещество представляет собой аналог цитидина. В качестве примера, аналогом цитидина является азацитидин.

В дополнительных вариантах осуществления описанных способов настоящего изобретения противораковое вещество выбрано из следующих препаратов: винкристин, карбоплатин, цисплатин, гемцитабин, МК2206, эверолимус, траметиниб, сунитиниб, сорафениб, BEZ235, паклитаксел, доцетаксел, эрлотиниб, селуметиниб, сиролимус, траметиниб, темсиролимус, пазопаниб и GSK1120212.

В дополнительных вариантах осуществления описанных способов настоящего изобретения, противораковое вещество выбрано из следующих препаратов: винкристин, карбоплатин, цисплатин, гемцитабин, МК2206, эверолимус, траметиниб, сунитиниб, сорафениб, BEZ235, паклитаксел, доцетаксел, эрлотиниб, селуметиниб, сиролимус, траметиниб, темсиролимус, пазопаниб, олапариб и GSK1120212. В дополнительных вариантах осуществления описанных способов настоящего изобретения противораковое вещество представляет собой азацитидин.

В некоторых вариантах осуществления рак является резистентным к противораковому веществу, которое содержит ингибитор фермента (например, ингибитор киназы), ингибитор митоза, ДНК-модифицирующее вещество или аналог цитидина. В некоторых вариантах осуществления противораковое вещество выбрано из следующего: ингибиторы сборки микротрубочек, ингибиторы АКТ, ингибиторы mTOR, ингибиторы MEK, ингибиторы RTK, ингибиторы ATM, ингибиторы ATR, ингибиторы PI3K, ингибиторы EGFR, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-kit, ингибиторы PARP, ДНК-сшивающие вещества, ДНК-интеркалирующие вещества и аналоги цитидина. В некоторых других вариантах осуществления рак является резистентным к противораковому веществу, которое выбрано из винкристина, карбоплатина, цисплатина, гемцитабина, МК2206, эверолимуса, траметиниба, сунитиниба, сорафениба, BEZ235, паклитаксела, доцетаксела, эрлотиниба, селуметиниба, сиролимуса, траметиниба, темсиролимуса, пазопаниба, олапариба и GSK1120212. В некоторых вариантах осуществления рак является резистентным к аналогу цитидина, например, к азацитидину.

В некоторых вариантах осуществления резистентный рак представляет собой множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления резистентный рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В некоторых таких вариантах осуществления НМРЛ является резистентным к эрлотинибу.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения рака, резистентного к противораковому веществу. В некоторых вариантах осуществления, в качестве примера, рак является резистентным к эрлотинибу, и способы лечения рака включают введение ингибитора глутаминазы, например, СВ-839 в комбинации с эрлотинибом, в качестве противоракового средства. В некоторых таких вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В некоторых таких вариантах осуществления СВ-839 усиливает противораковое действие эрлотиниба.

В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное заболевание является резистентным к противораковому веществу, которое выбрано из ингибитора фермента (такого как ингибитор киназы), ингибитора митоза, ДНК-модифицирующего вещества и аналога цитидина. В некоторых вариантах осуществления противораковое вещество выбрано из следующего: ингибиторы сборки микротрубочек, ингибиторы АКТ, ингибиторы mTOR, ингибиторы MEK, ингибиторы RTK, ингибиторы ATM, ингибиторы ATR, ингибиторы PI3K, ингибиторы EGFR, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-kit, ингибиторы PARP, ДНК-сшивающие вещества, ДНК-интеркалирующие вещества и аналоги цитидина. В некоторых других вариантах осуществления миелопролиферативное заболевание является резистентным к противораковому веществу, которое выбрано из следующих препаратов: винкристин, карбоплатин, цисплатин, гемцитабин, МК2206, эверолимус, траметиниб, сунитиниб, сорафениб, BEZ235, паклитаксел, доцетаксел, эрлотиниб, селуметиниб, сиролимус, траметиниб, темсиролимус, пазопаниб, олапариб и GSK1120212. В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное заболевание является резистентным к аналогу цитидина, например, к азацитидину.

В некоторых вариантах осуществления иммунологическое заболевание является резистентным к противораковому веществу, которое содержит ингибитор фермента (например, ингибитор киназы), ин-

гибитор митоза, ДНК-модифицирующее вещество и аналог цитидина. В некоторых вариантах осуществления противораковое вещество выбрано из следующего: ингибиторы сборки микротрубочек, ингибиторы АКТ, ингибиторы mTOR, ингибиторы MEK, ингибиторы RTK, ингибиторы ATM, ингибиторы ATR, ингибиторы PI3K, ингибиторы EGFR, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-kit, ингибиторы PARP, ДНК-сшивающие вещества, ДНК-интеркалирующие вещества и аналоги цитидина. В некоторых других вариантах осуществления иммунологическое заболевание является резистентным к противораковому веществу, которое выбрано из следующих препаратов: винкристин, карбоплатин, цисплатин, гемцитабин, МК2206, эверолимус, траметиниб, сунитиниб, сорафениб, BEZ235, паклитаксел, доцетаксел, эрлотиниб, селуметиниб, сиролимус, траметиниб, темсиролимус, пазопаниб, олапариб и GSK1120212. В некоторых вариантах осуществления иммунологическое заболевание является резистентным к аналогу цитидина, такому как азациитидин.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор глутаминазы выбран из любого одного соединения, которое описано в табл. 3 заявки PCT № WO 2013/078123, опубликованной 30 мая 2013 года, содержание которой включено в настоящее описание путем ссылки. В предпочтительном варианте осуществления соединения выбрано из соединений 1, 2, 6, 7, 8, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 47, 48, 50, 51, 52, 54, 55, 58, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 93, 94, 95, 97, 99, 100, 102, 105, 107, 111, 112, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 126, 127, 133, 135, 136, 138, 140, 141, 143, 146, 147, 148, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 208, 210, 211, 213, 214, 216, 217, 219, 220, 226, 227, 228, 229, 231, 232, 234, 235, 236, 237, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 273, 274, 275, 276, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 285, 286, 287, 288, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 302, 304, 1038, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 327, 329, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 527, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 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, 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, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 707, 708, 709, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729 или 730.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор глутаминазы может представлять собой пролекарство соединения формулы I или Ia, например, в котором гидроксил в исходном соединении представлен в виде сложного эфира или карбоната, или присутствующая в исходном соединении карбоновая кислота представлена в виде сложного эфира. В некоторых таких вариантах осуществления пролекарство метаболизируется до активного исходного соединения *in vivo* (например, сложный эфир подвергается гидролизу до соответствующей гидроксильной или карбоновой кислоты).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор глутаминазы по изобретению может быть рацемическим соединением. В некоторых вариантах осуществления ингибитор глутаминазы по изобретению может представлять собой соединение, обогащенные одним энантиомером. Например, энантиомерная чистота (ee) соединения по изобретению может составлять более 30% ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, или даже 95% ee или больше. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут иметь более одного стереоцентра. В некоторых таких вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть обогащены одним или несколькими диастереоизомерами. Например, диастереомерная чистота (de) соединения по изобретению может составлять более 30% de, 40% de, 50% de, 60% de, 70% de, 80% de, 90% de или даже 95% de или больше.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики раковых заболеваний, таких, как рак желчных протоков, рак молочной железы, колоректальный рак, лейкоз, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), лейкоз ворсистых клеток, Т-клеточный лейкоз, злокачественное поражение мозга, лимфома, диффузная крупноклеточная В-

клеточная лимфома (ДККЛ), фолликулярная лимфома, ходжкинская лимфома, MALT-лимфома, мантийноклеточная лимфома (МКЛ), неходжкинская лимфома (НХЛ), рак эндометрия, рак головы и шеи, саркома Капоши, рак легкого, меланома, множественная миелома (ММ), миелодиспластическое заболевание (МДС), заболевание глаз, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак почки, рак щитовидной железы, туберозный склероз и макроглобулинемия Вальденстрема (МВ), с помощью противоракового вещества, такого как винкристин, карбоплатин, цисплатин, гемцитабин, МК2206, эверолимус, траметиниб, сунитиниб, сорафениб, BEZ235, паклитаксел, доцетаксел, эрлотиниб, селуметиниб, сиролимус, траметиниб, темсиролимус, пазопаниб или GSK1120212, и ингибитора глутаминазы, такого как соединение формулы I, Ia, II или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики рака с помощью противоракового вещества, такого как азациитидин, и ингибитора глутаминазы, такого как соединение формулы I, Ia, II или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых примерных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения рака ингибитором глутаминазы, например, СВ-839, в комбинации с эверолимусом в качестве противоракового средства. В некоторых таких вариантах осуществления рак представляет собой почечно-клеточную карциному. В некоторых таких вариантах осуществления комбинация СВ-839 и эверолимуса при лечении рака обеспечивает синергетический эффект.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики миелопролиферативных заболеваний, таких, как хронический эозинофильный лейкоз, хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз, эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия и миелофиброз, с помощью противоракового вещества, такого как винкристин, карбоплатин, цисплатин, гемцитабин, МК2206, эверолимус, траметиниб, сунитиниб, сорафениб, BEZ235, паклитаксел, доцетаксел, эрлотиниб, селуметиниб, сиролимус, траметиниб, темсиролимус, пазопаниб, олапариб или GSK1120212, и ингибитора глутаминазы, такого как соединение формулы I, Ia, II или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способы лечения или профилактики миелопролиферативного заболевания содержат введение противоракового вещества, например, азациитидина, и ингибитора глутаминазы, такого как соединение формулы I, Ia, II, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики иммунозависимых заболеваний, таких, как анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, лепрозная узловатая эритема (ЛУЭ), реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), ВИЧ-ассоциированный синдром истощения, системная красная волчанка, отторжение трансплантата, пост-полицитемия, псориаз, псориатический артрит, рецидивирующие афтозные язвы, ревматоидный артрит (РА), тяжелый рецидивирующий афтозный стоматит, системный склероз и туберозный склероз, с помощью противоракового вещества, такого как винкристин, карбоплатин, цисплатин, гемцитабин, МК2206, эверолимус, траметиниб, сунитиниб, сорафениб, BEZ235, паклитаксел, доцетаксел, эрлотиниб, селуметиниб, сиролимус, траметиниб, темсиролимус, пазопаниб, олапариб или GSK1120212, и ингибитора глутаминазы, такого как соединение формулы I, Ia, II, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способы лечения или профилактики иммунозависимого заболевания содержат введение противоракового вещества, например, азациитидина, и ингибитора глутаминазы, такого как соединение формулы I, Ia, II, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может представлять собой фармацевтическую композицию, которая содержит противораковое вещество, такое как винкристин, карбоплатин, цисплатин, гемцитабин, МК2206, эверолимус, траметиниб, сунитиниб, сорафениб, BEZ235, паклитаксел, доцетаксел, эрлотиниб, селуметиниб, сиролимус, траметиниб, темсиролимус, пазопаниб, олапариб или GSK1120212, и ингибитор глутаминазы, такой как соединение формулы I, Ia, II, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей противораковое вещество, такое как азациитидин, и ингибитор глутаминазы, такое как соединение формулы I, Ia, II, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическую композицию ингибитора глутаминазы можно обогащать, чтобы она преимущественно содержала один энантиомер соединения (например, соединения формулы I или Ia). Энантиомерно обогащенная смесь может содержать, например, по меньшей мере 60 мольных процентов одного энантиомера, или более предпочтительно, по меньшей мере 75, 90, 95, или даже 99 мольных процентов одного энантиомера. В некоторых вариантах осуществления ингибирующее глутаминазу соединение, обогащенное одним энантиомером, по существу не содержит другого энантиомера, при этом "по существу не содержит" означает, что количество рассматриваемого вещества составляет менее 10%, или менее 5%, или менее 4%, или меньше 3%, или менее 2%, или менее 1% по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции, или смеси соединений. Например, если композиция ингибитора глутаминазы или смесь соединений содержит 98 грамм первого энантиомера и 2 грамма второго энантиомера, можно сказать, что содержание первого энантиомера составляет 98 мольных процентов и содержание второго энантиомера только 2%.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическая композиция может быть обогащенной, то есть она преимущественно содержит один диастереомер соединения, ингибирующего глутаминазу (например, соединения формулы I или Ia). Диастереомерно обогащенная смесь может содержать, например, по меньшей мере 60 мол.% одного диастереомера или более предпочтительно по меньшей мере 75, 90, 95 или даже 99 мол.% одного диастереомера.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, подходящей для применения у пациента-человека, и указанная композиция содержит противораковое вещество, такое как ингибитор фермента (например, ингибитор киназы), ингибитор митоза, ДНК-модифицирующее вещество или аналог цитидина, и любое из указанных выше соединений, (например, ингибитор глутаминазы, такой как соединение формулы I, Ia, или II), и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут быть предназначены для применения при лечении или профилактики состояния или заболевания, описанных в изобретении. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции имеют достаточно низкую пирогенную активность, чтобы подходить для применения у пациента-человека.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическому набору, содержащему противораковое вещество, такое как винкристин, карбоплатин, цисплатин, гемцитабин, МК2206, эверолимус, траметиниб, сунитиниб, сорафениб, BEZ235, паклитаксел, доцетаксел, эрлотиниб, селуметиниб, сиролимус, траметиниб, темсиролимус, пазопаниб, олапариб или GSK1120212, и ингибитор глутаминазы, такой как соединение формулы I, Ia, II, или его фармацевтически приемлемую соль, и указания по применению противоракового вещества и ингибитора глутаминазы.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическому набору, содержащему противораковое средство, такое как азациитидин, и ингибитор глутаминазы, такой как соединение формулы I, Ia, II, или его фармацевтически приемлемую соль, и указания по применению противоракового средства и ингибитора глутаминазы.

Виды применения изобретения

Комбинированная терапия является важным способом лечения многих патологических состояний, например, раковых заболеваний. Последние научные достижения углубили понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе этих и других сложных заболеваний. Это расширение знаний дает импульс для разработки новых терапевтических подходов с использованием комбинации лекарственных средств, направленных на несколько терапевтических мишеней для повышения эффективности лечения, минимизации развития резистентности и уменьшения нежелательных явлений. В таких ситуациях, когда комбинированная терапия дает значительные терапевтические преимущества, растет интерес к разработке новых комбинаций с экспериментальными лекарственными средствами, такими как ингибиторы глутаминазы.

Интерес к комбинированному лечению, которое иногда называют политерапией, наиболее заметен в области онкологии, но вместе с тем, комбинированное лечение также может применяться в других терапевтических ситуациях, например, при иммунологических заболеваниях.

При рассмотрении вопроса о совместном введении нескольких терапевтических веществ необходимо учитывать тип потенциальных лекарственных взаимодействий. Это действие может быть положительным (когда действие лекарственного средства усиливается) или антагонистическим (когда действие лекарственного средства уменьшается), или может возникать новый побочный эффект, который не обусловлен действием отдельных веществ.

Если взаимодействие приводит к увеличению эффектов одного или обоих лекарственных средств, можно вычислить степень, с которой конечный эффект комбинированных средств превышает введение каждого лекарственного средства в виде единственного препарата, в результате чего получают так называемый "показатель аддитивности" (CI) (Chou and Talalay, 1984). Показатель аддитивности на уровне 1 или приблизительно 1 считается "аддитивным", тогда как значение больше 1 считается "синергетическим".

Настоящее изобретение относится к комбинированному лечению, которое содержит противораковое вещество, такое как ингибитор фермента (например, ингибитор киназы), ингибитор митоза, ДНК-модифицирующее вещество или аналог цитидина, и ингибитор глутаминазы. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия предназначена для лечения или профилактики рака, миелопролиферативного расстройства, иммунологического расстройства или неврологического расстройства.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к лечению рака, и такое лечение содержит введение противоракового вещества и ингибитора глутаминазы. В некоторых вариантах осуществления раковое заболевание может представлять собой рак или вариант рака, выбранный из следующих патологий: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), аденокортикальная карцинома, рак ануса, рак червеобразного отростка, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, базально-клеточная карцинома, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак кости, опухоль головного мозга, астроцитиома, опухоль головного и спинного мозга, глиома ствола мозга, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной

нервной системы, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, карцинома неизвестной первичной локализации, рак центральной нервной системы, рак шейки матки, раковые заболевания детского возраста, хордома, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронические миелопролиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, протоковая карцинома *in situ* (ПКИС), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластома, эпендимома, рак пищевода, эстезионеробластома, саркома Юинга, экстракраниальная опухоль из зародышевых клеток, экстрагонадная опухоль из зародышевых клеток, рак внепеченочных желчных протоков, рак глаз, фиброзная гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), опухоли из зародышевых клеток, опухоли из зародышевых клеток яичников, гестационная трофобластическая опухоль, глиома, лейкоз ворсистых клеток, рак головы и шеи, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, рак из клеток Лангерганса, ходжкинская лимфома, гипофарингеальный рак, интраокулярная меланома, опухоли из островковых клеток, саркома Капоши, рак почки, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак губы и ротовой полости, рак печени, дольковая карцинома *in situ* (LCIS), рак легкого, лимфома, связанная со СПИД лимфома, макроглобулинемия, рак молочной железы у мужчин, медуллобластома, медуллоэпителиома, меланома, карцинома из клеток Меркеля, злокачественные мезотелиомы, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной локализацией, карцинома срединной линии с вовлечением гена NUT, рак ротовой полости, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественная миелома/новообразование из плазматических клеток, микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическое/миелопролиферативное новообразование, хронический миелолейкоз (ХМЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелома, множественная миелома, хроническое миелопролиферативное расстройство, рак носовой полости, рак околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого, рак рта, рак ротовой полости, рак губы рак ротоглотки, остеосаркома, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовых пазух, рак носовой полости, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитомы, паренхиматозные опухоли шишковидной промежуточной дифференциации, пинеобластома, опухоль гипофиза, новообразование из плазматических клеток, плеврорегочная бластома, рак молочной железы, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, рак почечной лоханки, рак мочеочника, переходно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнной железы, саркома, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, плоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной локализацией, плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ), рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточная лимфома, рак яичек, рак горла, тимома, карцинома вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеочника, тройной негативный рак молочной железы (TNBC), гестационная трофобластическая опухоль с неизвестной первичной локализацией, нетипичный рак детского возраста, рак уретры, рак матки, саркома матки, макроглобулинемия Вальденстрема или опухоль Вильмса.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из следующего: рак желчных протоков, рак молочной железы, колоректальный рак, лейкоз, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), лейкоз ворсистых клеток, Т-клеточный лейкоз, злокачественное поражение мозга, лимфома, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДККЛ), фолликулярная лимфома, ходжкинская лимфома, МАЛТ-лимфома, мантийноклеточная лимфома (МКЛ), неходжкинская лимфома (НХЛ), рак эндометрия, рак головы и шеи, саркома Капоши, рак легкого, меланома, множественная миелома (ММ), миелодиспластическое заболевание (МДС), заболевание глаз, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак почки, рак щитовидной железы, туберозный склероз и макроглобулинемия Вальденстрема (МВ).

Миелопролиферативные расстройства (также называемые миелопролиферативными заболеваниями) представляют собой тип заболевания, при котором костный мозг вырабатывает слишком много эритроцитов, тромбоцитов или определенных лейкоцитов. Обычно с течением времени миелопролиферативные нарушения нарастают по мере того, как в крови и/или костном мозге накапливается число дополнительных клеток. Это может вызывать кровотечения, анемию, инфекции, слабость или другие признаки и симптомы. Некоторые миелопролиферативные расстройства могут перерасти в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Миелопролиферативные заболевания включают хронический миелолейкоз (ХМЛ), истинную полицитемию, первичный миелофиброз, эссенциальную тромбоцитемию, хронический нейтрофильный лейкоз и хронический эозинофильный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение содержит лечение миелопролиферативного заболевания, и такое лечение содержит введение описанного в изобретении противоракового вещества и ингибитора глутаминазы.

Заболевания с вовлечением иммунной системы (называемые иммунологическими, иммуноопосредованными или иммунозависимыми расстройствами/заболеваниями) обусловлены аномально низкой

активностью или повышенной активностью иммунной системы. В случаях повышенной активности иммунной системы организм атакует и поражает собственные ткани (что также называется аутоиммунным заболеванием). Некоторые известные иммуносвязанные расстройства включают, без ограничения, следующие заболевания: анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, лепрозная узловатая эритема (ЛУЭ), реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), ВИЧ-ассоциированный синдром истощения, системная красная волчанка, отторжение трансплантата, пост-полицилемия, псориаз, псориатический артрит, рецидивирующие афтозные язвы, ревматоидный артрит (РА), тяжелый рецидивирующий афтозный стоматит, системный склероз и туберозный склероз. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения иммуносвязанных заболеваний, и указанный способ содержит введение противоракового вещества и ингибитора глутаминазы. В некоторых вариантах осуществления иммуноопосредованное расстройство выбрано из следующих патологий: анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, лепрозная узловатая эритема (ЛУЭ), реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), ВИЧ-ассоциированный синдром истощения, системная красная волчанка, отторжение трансплантата, пост-полицилемия, псориаз, псориатический артрит, рецидивирующие афтозные язвы, ревматоидный артрит (РА), тяжелый рецидивирующий афтозный стоматит, системный склероз и туберозный склероз.

Глутамин играет важную роль в качестве переносчика азота, углерода и энергии. Он задействован в синтезе мочевины в печени, в образовании солей аммония в почках, в глюконеогенезе, и используется в качестве источника для дыхательной функции многих клеток. Превращение глутамина в глутамат запускается митохондриальным ферментом глутаминазой ("GLS"). Существуют две основные формы фермента, К-тип и L-тип, которые отличаются своими значениями K_m (константа Михаэлиса) для глутамина и реакцией на глутамат, при этом значение константы Михаэлиса представляет собой концентрацию субстрата, необходимую для достижения половины максимальной скорости. L-тип, также называемый глутаминазой "печеночного типа" или GLS2, имеет высокое значение K_m для глутамина и устойчив к действию глутамата. К-тип, также называемый глутаминазой "почечного типа" или GLS1, имеет низкое значение K_m для глутамина и ингибируется глутаматом. Недавно была выявлена альтернативная сплайс-форма GLS1, называемая глутаминазой С или "GAC", которая обладает сходными с GLS1 показателями активности. В некоторых вариантах осуществления соединения, ингибирующие глутаминазу, могут селективно ингибировать GLS1, GLS2 и GAC. В предпочтительном варианте осуществления соединения, ингибирующие глутаминазу, селективно ингибируют GLS1 и GAC.

В одном из вариантов осуществления способ лечения или профилактики рака, миелопролиферативного расстройства или иммуносвязанного заболевания может дополнительно содержать введение одного или нескольких дополнительных терапевтических веществ, которые вводятся совместно с противораковым веществом и ингибитором глутаминазы. Терапевтические вещества, которые можно вводить совместно с соединениями по изобретению, включают: аминоклотеимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, AZD5363, вакцину БЦЖ (bcg), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфид, камптотецин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенэстрол, диэтилстилбестрол, доцетаксел, доксорубин, эпирубицин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстим, флударабин, флудрокортизон, фторурацил, флюоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, гозерелин, гидроксимочевину, идарубин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, ириноктан, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метформин, метотрексат, мильтефолин, митомицин, митотан, митоксантрон, МК-2206, ниллутамид, нокодазол, октреотид, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пентостатин, перифозин, пликамицин, помалидомид, порфирин, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, рукапариб, селуметиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талазопариб, тамоксифен, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепу, титаноцена дихлорид, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндезин и винорелбин.

Для лечения рака было разработано множество комбинированных препаратов. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть введены совместно с комбинированным препаратом. Примеры комбинированных препаратов, совместно с которыми можно вводить соединения по изобретению, включены в табл. 1.

Таблица 1. Примеры комбинированных препаратов для лечения рака

Наименование	Терапевтические вещества
ABV	доксорубицин, блеомицин, винбластин
ABVD	доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
AC (молочная железа)	доксорубицин, циклофосфамид
AC (саркома)	доксорубицин, цисплатин
AC (нейробластома)	циклофосфамид, доксорубицин
ACE	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
ACe	циклофосфамид, доксорубицин
AD	доксорубицин, дакарбазин
AP	доксорубицин, цисплатин
ARAC-DNR	цитарабин, даунорубицин
B-CAVe	блеомицин, ломустин, доксорубицин, винбластин
BCVPP	кармустин, циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизолон
BEACOPP	блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон, филграстим
BEF	блеомицин, этопозид, цисплатин
BIP	блеомицин, цисплатин, ифосфамид, месна
BOMP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
CA	цитарабин, аспаргиназа
CAVO	цисплатин, метотрексат, блеомицин, винкристин
CAF	циклофосфамид, доксорубицин, фторурацил
CAL-G	циклофосфамид, даунорубицин, винкристин, преднизон, аспаргиназа

036001

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	циклофосфан, эпирубицин, фторурацил
CEPP (B)	циклофосфамид, этопозид, преднизолон, с блеомицином или без блеомицина
CEV	циклофосфамид, этопозид, винкристин
CF	цисплатин, фторурацил или карбоплатин фторурацил
CHAP	циклофосфан или циклофосфан, алтретамин, доксорубицин, цисплатин
ChlVPP	хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизон
CHOP	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон
CHOP-BLEO	CHOP с добавлением блеомицина
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	циклофосфан, митоксантрон, фторурацил
CNOP	циклофосфан, митоксантрон, винкристин,

036001

	преднизон
COB	цисплатин, винкристин, блеомицин
CODE	цисплатин, винкристин, доксорубицин, этопозид
COMLA	циклофосфамид, винкристин, метотрексат, лейковорин, цитарабин
COMP	циклофосфамид, винкристин, метотрексат, преднизолон
Схема Купера (Cooper)	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
COP	циклофосфамид, винкристин, преднизон
CORP	циклофосфамид, винкристин, цисплатин, этопозид
COPP	циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон
CP (хронический лимфолейкоз)	хлорамбуцил, преднизолон
CP (рак яичников)	циклофосфамид, цисплатин
CT	цисплатин, паклитаксел
CVD	цисплатин, винбластин, дакарбазин
CVI	карбоплатин, этопозид, ифосфамид, месна
CVP	циклофосфамид, винкристин, преднизолон
CVPP	ломустин, прокарбазин, преднизон
CYVADIC	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, изофосфамид
DTIC/тамоксифен	дакарбазин, тамоксифен
DVP	даунорубицин, винкристин, преднизон
EAP	этопозид, доксорубицин, цисплатин

036001

ЕС	этопозид, карбоплатин
ЕFP	этопозид, фторурацил, цисплатин
ЕLF	этопозид, лейковорин, фторурацил
ЕМА 86	митоксантрон, этопозид, цитарабин
ЕР	этопозид, цисплатин
ЕVА	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, леупролид
FZ	флутамид, имплантат гозерелина ацетата
HDMTX	метотрексат, лейковорин
Неха-CAF	алтретамин, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил
ICE-T	ифосфамид, карбоплатин, этопозид, паклитаксел, месна
IDMTX/6-MP	метотрексат, меркаптопурин, лейковорин
IE	изофосфамид, этопозид, месна
IfoVP	ифосфамид, этопозид, месна
IPА	ифосфамид, цисплатин, доксорубицин
M-2	винкристин, кармустин, циклофосфан, преднизолон, мелфалан
MAC-III	метотрексат, лейковорин, дактиномицин, циклофосфамид
MASS	метотрексат, доксорубицин, циклофосфамид, ломустин
MAOP-B	метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, преднизон
MAID	месна, доксорубицин, ифосфамид,

036001

	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-ВЕАМ	кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан
MOBR	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
MOP	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин
MOPP	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон
MOPP/ABV	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизолон, доксорубицин, блеомицин, винбластин
MP (множественная миелома)	мелфалан, преднизолон
MP (рак простаты)	митоксантрон, преднизон
MTX/6-MO	метотрексат, меркаптопурин
MTX/6-MP/VP	метотрексат, меркаптопурин, винкристин, преднизон
MTX-CDDPAdr	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	мехлортамин, винбластин, прокарбазин,

036001

	преднизон
NFL	митоксантрон, фторурацил, лейковорин
NOVP	митоксантрон, винбластин, винкристин
OPA	винкристин, преднизолон, доксорубицин
OPPA	OPA с добавлением прокарбазина.
PAC	цисплатин, доксорубицин
PAC-I	цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид
PA-CI	цисплатин, доксорубицин
PC	паклитаксел, карбоплатин или паклитаксел, цисплатин
PCV	ломустин, прокарбазин, винкристин
PE	паклитаксел, эстрамустин
PFL	цисплатин, фторурацил, лейковорин
POC	преднизон, винкристин, ломустин
ProMACE	преднизолон, метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид
ProMACE/cytaBOM	преднизолон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, цитарабин, блеомицин, винкристин, метотрексат, лейковорин, котримоксазол
ProMACE/MOPP	преднизолон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, мехлортамин, винкристин, прокарбазин, метотрексат, лейковорин
Pt/VM	цисплатин, тенипозил
PVA	преднизолон, винкристин, аспаргиназа
PVB	цисплатин, винбластин, блеомицин
PVDA	преднизолон, винкристин, даунорубицин, аспаргиназа
SMF	стрептозоцин, митомицин, фторурацил
TAD	мехлорэтамин, 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, флюоксиместрон
VBAR	винкристин, кармустин, доксорубицин, преднизолон
VBCMP	винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VC	винорелбин, цисплатин
VCAP	винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, преднизолон
VD	винорелбин, доксорубицин
VelP	винбластин, цисплатин, ифосфамид, месна
VIP	этопозид, цисплатин, ифосфамид, месна
VM	митомицин, винбластин
VMCP	винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизолон
VP	этопозид, цисплатин
V-TAD	этопозид, тиогуанин, даунорубицин, цитарабин
5+2	цитарабин, даунорубицин, митоксантрон
7+3	цитарабин совместно с: даунорубицином или идарубицином или митоксантроном
"8 в 1"	метилпреднизолон, винкристин, ломустин, прокарбазин, гидроксимочевина, цисплатин, цитарабин, дакарбазин

Функционирование клеточных сигнальных путей больше похоже на паутину, чем на автостраду. Существует множество лишних, или альтернативных маршрутов, которые могут быть активированы в ответ на ингибирование сигнального пути. Эта избыточность способствует появлению устойчивых клеток или организмов при селективном давлении целевого вещества, что приводит к лекарственной резистентности и клиническому рецидиву.

В некоторых случаях можно преодолеть резистентность путем добавления другого терапевтического вещества. Как показано на фиг. 1, обработка клеток множественной миеломы и противораковым веществом (например, винкристином, МК2206, эверолимусом, траметинибом, сорафенибом) и ингибито-

ром глутаминазы приводит к синергетическому эффекту. По этой причине, комбинированные препараты часто необходимы для эффективного лечения многих опухолей и иммунологических заболеваний.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения противораковое вещество вводят одновременно с ингибитором глутаминазы. В некоторых вариантах осуществления противораковое вещество вводят с интервалом приблизительно от 5 мин приблизительно до 168 ч перед или после ингибитора глутаминазы.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к набору, который содержит: а) противораковое вещество; б) ингибитор глутаминазы; и с) инструкции по введению этих соединений.

Определения

Термин "ацил" является признанным в данной области и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил C(O)-, предпочтительно алкил C(O)-.

Термин "ациламино" является признанным в данной области и относится к аминогруппе, замещенной на ацильную группу, и которая может быть представлена, например, формулой гидрокарбил C(O)NH-.

Термин "ацилокси" является признанным в данной области и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил C(O)O-, предпочтительно алкил C(O)O-.

Термин "алкокси" относится к алкильной группе, предпочтительно к низшей алкильной группе, имеющей присоединенный к ней атом кислорода. Примеры алкокси-групп включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и тому подобное.

Термин "алкоксиалкил" относится к замещенной алкоксигруппой алкильной группе, которая может быть представлена общей формулой алкил-О-алкил.

Термин "алкенил", используемый в изобретении, относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь. Термин включает как "незамещенные алкенилы", так и "замещенные алкенилы", при этом "замещенные алкенилы" относятся к алкенильным функциональным группам, имеющим заместители, которые замещают атом водорода на один или несколько атомов углерода в алкенильной группе. Такие заместители могут располагаться на одном или нескольких атомах углерода, которые вовлечены или не вовлечены в одну или несколько двойных связей. Кроме того, такие заместители включают все заместители, предполагаемые для алкильных групп, как описано ниже, за исключением ситуаций, когда этому препятствует стабильность. Например, предполагается замещение алкенильных групп на одну или несколько алкильных, карбоциклических, арильных, гетероциклических или гетероарильных групп.

Группа "алкила" или "алкана" представляет собой неароматический углеводород с прямой или разветвленной цепью, который является полностью насыщенным. Обычно алкильная группа с прямой или разветвленной цепью имеет от 1 приблизительно до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 приблизительно до 10 атомов углерода, если не указано иное. Примеры алкильных групп с прямой и разветвленной цепью включают метил, этил, n-пропил, изо-пропил, n-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, пентил и октил. Алкильная группа C₁-C₆ с прямой или разветвленной цепью также считается группой "низшего алкила".

Кроме того, термин "алкил" (или "низший алкил"), используемый во всем тексте настоящего описания, примеров и формулы изобретения, включает как "незамещенные алкилы", так и "замещенные алкилы", при этом "замещенные алкилы" относятся к алкильным функциональным группам, содержащим заместители, которые замещают атом водорода на один или несколько атомов углерода в углеводородной цепи. Если не указано иное, такие заместители могут включать, например, галоген, гидроксил, карбонил (например, карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (например, тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, amino, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамил, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил, или ароматический или гетероароматический остаток. Специалистам в данной области следует понимать, что функциональные группы, замещенные на углеводородной цепи, могут сами быть замещенными в случае необходимости. Например, заместители замещенного алкила могут включать замещенные и незамещенные формы групп amino, азидо, имино, амидо, фосфорила (включая фосфонат и фосфинат), сульфонила (включая сульфат, сульфонамидо, сульфоамил и сульфонат) и силила, а также простые эфиры, группы алкилтио, карбонила (включая кетоны, альдегиды, карбоксилаты и сложные эфиры), -CF₃, -CN и тому подобное. Примеры замещенных алкилов описаны ниже. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены группами алкилов, алкенилов, алкокси, алкилтио, aminoалкилов, карбонил-замещенными алкилами, -CF₃, -CN и тому подобными группами.

Термин "C_{x-y}", используемый в сочетании с химической группой, такой как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, означает группы, содержащие от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин "C_{x-y}-алкил" относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, в том числе к алкильным группам с прямой цепью и алкильным группам с разветвленной цепью, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи, включая галоалкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т.д. C₀-алкил указывает на водород в группе, которая находится в кон-

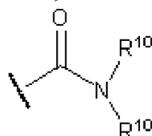
цевом положении, на связь, если она внутренняя. Термины "C_{2-y}-алкенил" и "C_{2-y}-алкинил" относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, которые аналогичны вышеописанным алкилам по длине и возможному замещению, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь, соответственно.

Термин "алкиламино", используемый в изобретении, относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

Термин "алкилтио", используемый в изобретении, относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкил-S-

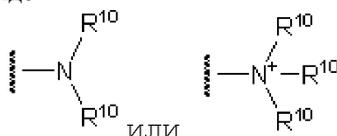
Термин "алкинил", используемый в изобретении, относится к алифатической группе, содержащей, по меньшей мере, одну тройную связь, и включает как "незамещенные алкинилы", так и "замещенные алкинилы", при этом "замещенный алкинил" относится к алкинильной функциональной группе, имеющей заместители, которые замещают атом водорода на один или несколько атомов углерода в алкинильной группе. Такие заместители могут располагаться на одном или нескольких атомах углерода, которые включены или не включены в одну или несколько тройных связей. Кроме того, такие заместители включают все предполагаемые для алкильных групп заместители, как описано выше, за исключением ситуаций, когда этому препятствует стабильность. Например, предполагается замещение алкинильных групп на одну или несколько алкильных, карбоциклических, арильных, гетероциклических или гетероарильных групп.

Термин "амид", используемый в изобретении, относится к группе



в которой каждый R¹⁰ независимо друг от друга представляет собой атом водорода или гидрокарбильную группу, или два R¹⁰, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, составляют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины "амин" и "амино" являются признанным в данной области и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, представляют собой функциональную группу, которая может быть представлена в виде



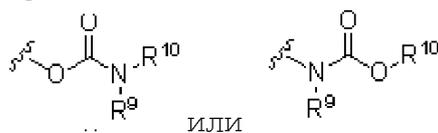
где каждый R¹⁰ независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два R¹⁰, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, составляют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин "аминоалкил", используемый в изобретении, относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Термин "аралкил", используемый в изобретении, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термин "арил", используемый в изобретении, включает замещенные или незамещенные ароматические группы с единственным кольцом, в которых каждый атом в кольце представляет собой углерод. Предпочтительно, это кольцо представляет собой кольцо с количеством членов от 5 до 7, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин "арил" также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или несколько циклических кольца, в которых два или больше атомов углерода являются общими для двух смежных колец, при этом по меньшей мере одно из колец является, например, ароматическим, и другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и тому подобное.

Термин "карбамат" является признанным в данной области и относится к группе



в которой R⁹ и R¹⁰ независимо друг от друга представляют собой водород или гидрокарбильную группу, например, алкильную группу, или R⁹ и R¹⁰, взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), составляют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины "карбоцикл" и "карбоциклический", используемые в изобретении, относятся к насыщенному или ненасыщенному кольцу, в котором каждый атом в кольце представляет собой углерод. Термин карбоцикл включает как ароматические карбоциклы, так и неароматические карбоциклы. Неароматиче-

ские карбоциклы включают и циклоалкановые кольца, в которых все атомы углерода являются насыщенными, и циклоалкеновые кольца, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. "Карбоцикл" включает 5-7-членные моноциклические кольца и 8-12-членные бициклические кольца. Каждое кольцо в бициклическом карбоцикле может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или больше атомов являются общими между двумя кольцами. Термин "конденсированный карбоцикл" относится к бициклический карбоцикл, в котором каждое из колец имеет два атома, смежных с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В примерном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсирован с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, с циклогексаном, циклопентаном или циклогексаном. В определение карбоцикла включена любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, в зависимости от валентности. 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-1Н-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. "Карбоцикл" может быть замещенным в любом одном или нескольких положениях, которые способны иметь атом водорода.

Группа "циклоалкила" представляет собой циклический углеводород, который является полностью насыщенным. "Циклоалкил" включает моноциклические и бициклические кольца. Обычно моноциклическая циклоалкильная группа имеет от 3 приблизительно до 10 атомов углерода, чаще от 3 до 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 больше атомов являются общими для двух колец. Термин "конденсированный циклоалкил" относится к бициклическому циклоалкилу, в котором в каждом из колец имеется два смежных атома, общие с другим кольцом. Второе кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Группа "циклоалкенила" представляет собой циклический углеводород, содержащий одну или несколько двойных связей.

Термин "карбоциклилалкил", используемый в изобретении, относится к алкильной группе, замещенной группой карбоцикла.

Термин "карбонат" является признанным в данной области и относится к группе $-CO_2-R^{10}$, в которой R^{10} представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин "карбоксил", используемый в изобретении, относится к группе, представленной формулой $-CO_2H$.

Термин "сложный эфир", используемый в изобретении, относится к группе $-C(O)OR^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин "эфир", используемый в изобретении, относится к гидрокарбильной группе, связанной через атом кислорода с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Эфиры могут быть или симметричными или несимметричными. Примеры простых эфиров включают без органичения гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Эфиры включают "алкоксиалкильные" группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины "галоген" и "галоген", используемые в изобретении, означают галоген и включают хлор, фтор, бром и иод.

Термины "гетероалкил" и "гетероаралкил", используемые в изобретении, относятся к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой.

Термин "гетероалкил", используемый в изобретении, относится к насыщенной или ненасыщенной цепи атомов углерода и по меньшей мере к одному гетероатому, и в этой группе отсутствуют два смежных гетероатома.

Термины "гетероарил" и "гетарил" включают замещенные или незамещенные ароматические структуры с единственным кольцом, в котором предпочтительно имеется от 5 до 7 членов, более предпочтительно от 5 до 6 членов, и эти кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины "гетероарил" и "гетарил" также включают полициклические кольцевые системы, содержащие два или несколько циклических колец, в которых два или больше атомов углерода являются общими для двух смежных колец, при этом по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, и 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, пиразин, пиридазин и пиримидин, и тому подобное.

Термин "гетероатом", используемый в изобретении, 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 неза-

мещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно имеющим в колце от 3 до 10 членов, более предпочтительно от 3 до 7 членов, и эти кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины "гетероциклил" и "гетероциклический" также включают полициклические кольцевые системы, содержащие два или несколько циклических кольца, в которых два или несколько атомов углерода являются общими для двух смежных колец, при этом по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, и другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы.

Гетероциклические группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и тому подобное.

Термин "гетероциклилалкил", используемый в изобретении, относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Термин "гидрокарбил", используемый в изобретении, относится к группе, которая связана через атом углерода, не имеющий заместителя =O или =S, и обычно имеет по меньшей мере одну связь углерод-водород и в основном углеродную скелетную цепь, но может необязательно включать гетероатомы. Таким образом, для целей настоящей заявки такие группы, как метил, этокси этил, 2-пиридил и трифторметил считаются гидрокарбилами, при этом не являются гидрокарбилами заместители, такие как ацетил (который имеет =O заместитель на соединительном атоме углерода) и этокси (который связан через кислород, а не углерод). Гидрокарбильные группы включают без ограничения арил, гетероарил, карбоцикл, гетероциклил, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин "гидроксиалкил", используемый в изобретении, относится к алкильной группе, замещенной гидроксильной группой.

Термин "низший", используемый в сочетании с химической группой, такой как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, означает группы, где в заместителе имеется десять или меньше атомов, отличных от водорода, предпочтительно шесть атомов или меньше. Термин "низший алкил", например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или меньше атомов углерода, предпочтительно от шести атомов или меньше. В некоторых вариантах осуществления ацильные, ацилокси, алкильные, алкенильные, алкинильные или алкокси-заместители, указанные в изобретении, представляют собой, соответственно низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, или низший алкокси, независимо от того, расположены ли они по отдельности или в комбинации с другими заместителями, например, в описании гидроксиалкила и аралкила (в этом случае, например, при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе не учитываются атомы в арильной группе).

Термины "полициклил", "полицикл" и "полициклический" относятся к двум или нескольким кольцам (например, циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы), в которых два или больше атомов являются общими для двух соседних 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 атомов.

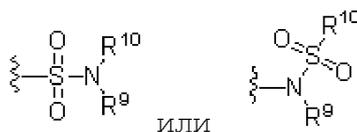
Термин "силлил" относится к кремниевой функциональной группе с тремя прикрепленными к ней гидрокарбильными группами.

Термин "замещенный" относится к функциональным группам, содержащим заместители, которые заменяют водород на один или несколько атомов углерода в скелетной цепи. Следует понимать, что "замещение" или "замещение на" включает косвенное условие, что такая замена происходит в соответствии с допустимой валентностью замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения, например, соединения, в котором не наблюдается спонтанной трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминация и т.д. Согласно изобретению, термин "замещенный" включает все допустимые среди органических соединений заместители. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители из подходящих органических соединений могут быть единственными или множественными, и одинаковыми или разными. Для целей настоящего изобретения, гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители из описанных в изобретении органических соединений, которые соответствуют валентности гетероатомов.

Заместители могут включать любые заместители, описанные в изобретении, например, галоген, гидроксил, карбонил (например, карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (например, тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, amino, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфоамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил, или ароматический или гетероароматический остаток. Специалистам в данной области следует понимать, что при необходимости заместители могут быть сами замещены. Если конкретно не указано иное в качестве "незамещенного", можно считать, что упомянутые в изобретении химические группы включают замещенные варианты. Например, упомянутая "арильная" группа или остаток подразумеваемо включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

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

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



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил, например, алкил, или R^9 и R^{10} , взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), составляют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

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

Термин "сульфонат" является признанным в данной области и относится к группе SO_3H , или его фармацевтически приемлемой соли.

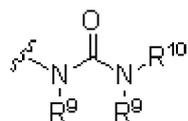
Термин "сульфон" является признанным в данной области и относится к группе $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбил.

Термин "тиоалкил", используемый в изобретении, относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

Термин "тиоэфир", используемый в изобретении, относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ или $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбил.

"Тиоэфир", используемый в изобретении, эквивалентен эфиру, в котором кислород заменен серой.

Термин "мочевина" является признанным в данной области. Это соединение может быть представлено общей формулой



где R^9 и R^{10} независимо друг от друга представляют собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или каждый из R^9 , взятый вместе с R^{10} и промежуточным атомом (атомами), составляют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

"Защитная группа" относится к группе атомов, которые в случае присоединения к реакционноспособной функциональной группе в молекуле, маскируют, уменьшают или предотвращают способность функциональной группы к реакции. Обычно защитную группу можно избирательно удалять, если это желательно, в ходе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в литературе: Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. В качестве примера, азотные защитные группы включают без ограничения формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил ("CBZ"), трет-бутоксикарбонил ("Boc"), триметилсилил ("TMS"), 2-триметилсилил-этансульфонил ("TES"), тритильные и тритил-замещенные группы, аллилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил ("FMOC"), нитро-вератрилоксикарбонил ("NVOC") и тому подобное. Примеры гидроксилзащитных групп включают без ограничения группы, в которых гидроксильная группа является или ацилированной (этерифицированной), или алкилированной, например, простые эфиры бензила и тритила, а также алкилэфиры, тетрагидропиранилэфиры, триалкилсилилэфиры (например, группы TMS или TIPS), простые эфиры гликолей, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля, и аллилэфиры.

Понятие "поставщики медицинских услуг" относится к частным лицам или организациям, которые предоставляют медицинские услуги для человека, общества и т.д. В число примеров "поставщиков медицинских услуг" входят врачи, больницы и интернаты для престарелых с постоянным уходом, учреждения с квалифицированным сестринским уходом, учреждения по уходу за больными в подостром состоянии, клиники, многопрофильные клиники, автономные амбулаторные центры, агентства по уходу на дому и организации по поддержанию здоровья (НМО).

Используемое в изобретении терапевтическое средство, которое "предотвращает" расстройства или состояния, относится к соединению, которое, в статистической выборке, уменьшает вероятность возникновения расстройства или состояния у подопытного при лечении, по сравнению с контрольным подопытным без лечения, или задерживает начало или уменьшает выраженность одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, по сравнению с нелеченным контрольным подопытным.

Термин "лечение" включает профилактические и/или терапевтические процедуры. Понятия "профилактическое или терапевтическое" лечение является признанным в данной области и включает введение в организм-хозяин одной или нескольких рассматриваемых композиций. Если лечение проводится до клинического проявления нежелательного состояния (например, болезни или другого нежелательного состояния животного-хозяина), то лечение является профилактическим (то есть, оно защищает организм-

хозяин от развития нежелательного состояния), тогда как, если лечение проводится после проявления нежелательного состояния, то такое лечение является терапевтическим (то есть, оно предназначено для уменьшения, ослабления или стабилизации существующих нежелательных состояний или их побочных эффектов).

Термин "пролекарство" охватывает соединения, которые при физиологических условиях превращаются в терапевтически активные вещества по настоящему изобретению (например, в соединение формулы I). В обычный способ получения пролекарства входит гидролиз при физиологических условиях одной или нескольких выбранных функциональных групп для высвобождения желательной молекулы. В других вариантах осуществления превращение пролекарства происходит посредством ферментативного действия в организме животного-хозяина. Например, согласно настоящему изобретению предпочтительными пролекарствами являются сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот). В некоторых вариантах осуществления, некоторые или все из соединений формулы I в представленной выше композиции могут быть заменены соответствующим подходящим пролекарством, например, в котором в исходном соединении присутствует гидроксил в виде сложного эфира или карбоната, или в исходном соединении присутствует карбоновая кислота в виде сложного эфира.

Фармацевтические композиции

Композиции и способы по настоящему изобретению могут применяться для лечения нуждающегося в этом индивида. В некоторых вариантах осуществления индивид представляет собой млекопитающее, например, человека, или другое млекопитающее. Композицию или соединение, которые предназначены для введения в организм животного, например, человека, предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединения по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны специалистам в данной области и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологический буферный солевой раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, например, оливковое масло, или подходящие для инъекций органические сложные эфиры. В предпочтительном варианте осуществления, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных способов введения (то есть, таких путей введения, как инъекции или имплантации, которые обходят перенос или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным или по существу апирогенным. Наполнители могут быть выбраны, например, для осуществления отсроченного высвобождения вещества или для селективного нацеливания на одну или несколько клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть в виде стандартной лекарственной формы, такой как таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), гранулы, лиофилизат для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозитории, форма для инъекций или тому подобное. Композиция также может присутствовать в системе для чрескожной доставки, например, в кожном пластыре. Композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного введения, например, в виде глазных капель.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые вещества, которые действуют, например, для стабилизации, повышения растворимости или увеличения абсорбции соединения, такого как соединение по изобретению. Эти физиологически приемлемые вещества включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие вещества, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или наполнители. Выбор того или иного фармацевтически приемлемого носителя, в том числе и физиологически приемлемого вещества, зависит, например, от способа введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция могут представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарства или самомикрoэмульгирующуюся систему доставки лекарства.

Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, которые могут нести включенное в них, например, соединение по изобретению. Липосомы, например, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные, физиологически приемлемые и метаболизируемые носители, которые относительно просты для производства и введения.

Понятие "фармацевтически приемлемый", используемое в изобретении, относится к соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые, с медицинской точки зрения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно с приемлемым соотношением пользы и риска.

Понятие "фармацевтически приемлемый носитель", используемый в изобретении, относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и не оказывать вреда для пациента. Некоторые примеры материалов, 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) наполнители, такие как масло какао и воски для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апирогенную воду; (17) изотонический физиологический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые субстанции, используемые в фармацевтических композициях.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым способом из целого ряда путей введения, включая, например, пероральное введение (например, жидкие формы для орошения, такие как водные или неводные растворы или суспензии, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы) и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, подязычное применение); анальное, ректальное или вагинальное введение (например, в виде пессария, крема или пены); парентеральное введение (включая внутримышечное, внутривенное, подкожное или интракавальное введение, например, стерильный раствор или суспензия); интраназальное; внутрибрюшинное; подкожное; чрескожное (например, в виде пластыря, наложенного на кожу); и местное введение (например, в виде крема, мази или спрея для нанесения на кожу, или в виде глазных капель). Соединение также может быть в рецептуре для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробную информацию о подходящих путях введения и композициях, соответствующих этим путям введения, можно найти, например, в патентах США №№ 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в упомянутых в них патентах.

Композиции могут быть удобно представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно объединять с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от организма-хозяина, подлежащего лечению, и от конкретного пути введения. Количество активного ингредиента, которое можно объединять с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы, обычно представляет собой такое количество соединения, которое дает терапевтический эффект. Обычно, исходя из ста процентов, это количество находится в диапазоне приблизительно от одного приблизительно до девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно приблизительно от 5 приблизительно до 70%, наиболее предпочтительно приблизительно от 10% приблизительно до 30%.

Способы приготовления упомянутых препаратов или композиций включают этап контакта активного соединения, например, соединения по изобретению, с носителем и, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Обычно композиции получают путем равномерного и тщательного смешивания соединения по изобретению с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями, или с обоими типами носителей, и затем, если это необходимо, выполняют формирование продукта.

Композиции по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть изготовлены в виде капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), саше, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагаканта), лиофилизата, 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 сахарозы и аравийской камеди), и/или в виде ополаскивателей для полости рта и т.п., при этом каждая из указанных форм будет содержать заданное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, лекарственной каши или пасты.

Для изготовления твердых лекарственных форм для перорального введения (таких как 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 с любым из следующих ингредиентов: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажняющие вещества, такие как глицерин; (4) дезинтегрирующие вещества, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) вещества, замедляющие растворение, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; (7) увлажняющие вещества, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (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) ком-

плексообразующие вещества, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. Если фармацевтические композиции изготовлены в виде капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль, эти композиции могут также содержать буферные вещества. Твердые композиции подобного типа могут также быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с использованием таких наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Таблетка может быть изготовлена путем прессования или формования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно делать с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, дезинтегрирующего вещества (например, натриевой соли гликолята крахмала или сшитой натрий-карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного вещества или диспергирующего вещества. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, необязательно могут иметь насечки или быть изготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, известные в области создания фармацевтических рецептур. Они также могут быть сделаны таким образом, чтобы обеспечивать медленное или регулируемое высвобождение активного ингредиента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях с целью достижения желательного профиля высвобождения, а также с использованием других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Фармацевтические композиции могут быть стерилизованы, например, фильтрацией через фильтр, задерживающий бактерии, или путем включения стерилизующих веществ в форму стерильных твердых композиций, которую можно растворять в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением. Эти композиции могут также необязательно содержать вещества, придающие непрозрачность, и могут представлять собой композицию, которая высвобождает активный ингредиент (ингредиенты) только, или преимущественно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, в замедленном режиме. Примеры композиций для заполнения, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, если это необходимо, с одним или несколькими из вышеописанных наполнителей.

Жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизаты для восстановления, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие вещества и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, сложные эфиры сорбитана полиэтиленгликолей и жирных кислот и их смеси.

Кроме инертных разбавителей, композиции для перорального введения могут также включать адъюванты, такие как увлажняющие вещества, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подсластители, ароматизаторы, красители, ароматизирующие и консервирующие вещества.

Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие вещества, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, и их смеси.

Препараты фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозитория, которые можно изготовить путем смешивания одного или нескольких активных соединений с одним или несколькими подходящими нераздражающим наполнителями или носителями, которые содержат, например, какао-масло, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, и которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, в прямой кишке или вагинальной полости будут плавиться и высвобождать активное соединение.

Препараты фармацевтических композиций для применения в ротовой полости могут быть представлены в виде жидкости для полоскания рта или спрея для полости рта, или пероральной мази.

В качестве альтернативы или дополнительно, можно создавать рецептуру композиций для доставки через катетер, стент, спицу или другое внутрисосудистое устройство. Доставка с помощью таких устройств может быть особенно полезной, если эту доставку осуществляют в мочевой пузырь, мочеиспускательный канал, мочеточники, прямую кишку или кишечник.

Композиции, подходящие для вагинального введения, также включают pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие подходящие носители, которые известны в данной области.

Лекарственные формы для местного или чрескожного введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем, и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимы.

В дополнение к активному соединению, мази, пасты, кремы и гели могут содержать наполнители, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка, или их смеси.

В дополнение к активному соединению, порошки и спреи могут содержать наполнители, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать общепринятые пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество в виде обеспечения регулируемой доставки в организм соединения по настоящему изобретению. Такие лекарственные формы можно изготовить с помощью растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Для увеличения количества поступающего через кожу соединения также можно использовать усилители абсорбции. Скорость такого поступления может регулироваться или с помощью мембраны, регулирующей скорость, или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Глазные лекарственные формы, глазные мази, порошки, растворы и тому подобное также считаются входящими в объем настоящего изобретения. Примеры глазных лекарственных форм описаны в опубликованных заявках США №№ 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и в патенте США № 6583124, содержание которых включено в настоящее описание путем ссылки. Если это желательно, жидкие глазные лекарственные формы обладают свойствами, аналогичными свойствам слезных жидкостей, внутриглазной жидкости или жидкости стекловидного тела, или совместимы с этими жидкостями. Предпочтительным способом введения является локальное применение (например, местное введение, например, с помощью глазных капель, или введение посредством имплантата).

Понятия "парентеральное введение" и "вводится парентерально", используемые в данном изобретении, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно относятся к инъекции, и включают без ограничения внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, интракальные, интракапсулярные, интраорбитальные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрибрюшинные, чрезтрахеальные, подкожные, подэпидермисные, внутрисуставные, подкапсульные, субарахноидальные, интраспинальные и внутригрудинные инъекции и инфузии.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или несколько активных соединений в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, и которые могут содержать антиоксиданты, буферные растворы, бактериостатические вещества, растворенные вещества, которые придают композиции изотоничность к крови предполагаемого реципиента, или суспендирующие вещества или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и подходящие для инъекций органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования материалов для покрытий, например, лецитина, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий, и использования поверхностно-активных веществ.

Упомянутые композиции могут также содержать адьюванты, такие как консерванты, увлажняющие вещества, эмульгаторы и диспергирующие вещества. Можно гарантировать предотвращение воздействия микроорганизмов путем включения различных антибактериальных и противогрибковых веществ, например, парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и тому подобного. Также может быть желательным включать в композиции изотонические вещества, такие как сахара, хлорид натрия и тому подобное. Дополнительно, можно создавать инъекционные фармацевтические формы с замедленной абсорбцией путем включения веществ, которые замедляют всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях, чтобы пролонгировать действие лекарственного средства, желательно замедлить всасывание лекарственного средства после подкожной или внутримышечной инъекции. Это может достигаться путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, имеющего плохую растворимость в воде. Скорость всасывания лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленное всасывание лекарственного средства в форме для парентерального введения достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном на-

полнителе.

Инъекционные депо-формы получают путем формирования микрокапсульных матриц соединений по изобретению в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Скорость высвобождения лекарственного средства можно регулировать в зависимости от пропорции лекарственного средства и полимера и с помощью конкретного используемого полимера. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-формы также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Для использования в способах настоящего изобретения, активные соединения могут применяться как есть 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.

Для способов введения также могут быть представлены подзаряжаемые или биоразлагаемые устройства. В последние годы были разработаны и испытаны *in vivo* различные полимерные устройства с замедленным высвобождением для регулируемой доставки лекарственных средств, в том числе белково-подобные биофармацевтических препаратов. Можно использовать разнообразные биосовместимые полимеры (включая гидрогели), в том числе и биоразлагаемые и неразлагаемые полимеры, с целью создания имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретной целевой локализации.

Фактические уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое будет эффективным для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсичности для пациента.

Выборный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, которые включают действие конкретного используемого соединения или комбинации используемых соединений, или его сложного эфира, соли или амида, и также включают способ введения, время введения, скорость выведения конкретного используемого соединения (соединений), продолжительность лечения, наличие других лекарственных средств, соединений и/или материалов, используемых в комбинации с конкретным соединением (соединениями), возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующий анамнез пациента, подлежащего лечению, и подобные факторы, общеизвестные в области медицины.

Рядовой специалист в данной области (врач или ветеринар), может легко определить и назначить необходимое терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может назначить начальную дозу фармацевтической композиции или соединения, которая будет ниже, чем требуется для достижения желательного терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до достижения желательного эффекта. Термин "терапевтически эффективное количество" означает концентрацию соединения, которое является достаточным для достижения желательного терапевтического эффекта. Обычно следует понимать, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от веса, пола, возраста и анамнеза субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать без ограничения степень тяжести состояния пациента, подлежащего лечению расстройству, стабильность соединения, и, если это желательно, терапевтическое вещество другого типа, которое вводится совместно с соединением по изобретению. Доставку более высокой общей дозы можно осуществлять многократным введениям вещества. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области (см. руководство Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, которое включено в изобретение путем ссылки).

Обычно подходящая суточная доза активного соединения, используемая в композициях и способах по изобретению, представляет собой такое количество соединения, которое является наименьшей дозой, эффективной для достижения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше.

Если это желательно, эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или в виде большего количества суб-доз, которые вводятся раздельно через подходящие промежутки времени в течение дня, при необходимости, в стандартных лекарственных формах. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение может быть введено два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение вводят один раз в день.

Пациентом, получающим упомянутое лечение, является любое нуждающееся в этом животное, в том числе и приматы, в частности люди, и другие млекопитающие, такие как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы, и птицы и домашние животные в целом.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно применять по отдельности или вводить совместно с терапевтическим веществом другого типа. Используемое в изобретении понятие "совместное введение" относится к любому типу введения двух или нескольких разных терапевтических соединений, при этом второе соединение вводят в такой период времени, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще сохраняет свое действие в организме (например, эти два соединения одновременно проявляют действие в организме пациента, что может включать синергетические

эффекты двух соединений). Например, разные терапевтические соединения можно вводить или в одной и той же композиции, или в отдельной композиции, как одновременно, так и последовательно. В некоторых вариантах осуществления разные терапевтические соединения могут быть введены с интервалом друг от друга, который составляет один час, 12, 24, 36, 48, 72 ч или одну неделю. Таким образом, человек, который получает такое лечение, может получать пользу от комбинированного действия разных терапевтических соединений.

В некоторых вариантах осуществления введение соединений по изобретению совместно с одним или несколькими дополнительными терапевтическими веществами (например, с одним или несколькими дополнительными химиотерапевтическими веществами) обеспечивает повышенную эффективность по сравнению с введением каждого соединения по изобретению по отдельности (например, соединения формулы I или Ia) или одного или нескольких дополнительных терапевтических веществ. В некоторых таких вариантах осуществления совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, и такой аддитивный эффект представляет собой сумму каждого из эффектов отдельного введения соединения по изобретению и одного или нескольких дополнительных терапевтических веществ.

Настоящее изобретение включает использование в композициях и способах по настоящему изобретению фармацевтически приемлемых солей соединений по изобретению. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые соли по изобретению включают без ограничения соли алкил-, диалкил-, триалкил- или тетра-алкил аммония. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые соли по изобретению включают без ограничения соли L-аргинина, бенентамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтаноламина, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанол, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтаноламина, трометамина и цинка. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые соли по изобретению включают без ограничения соли Na, Ca, K, Mg, Zn или соли других металлов.

Эти фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут также существовать в виде различных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т.п. Также можно получать смеси указанных сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель для кристаллизации, характерный для растворителя композиции или кристаллизации, или полезный для этого растворителя.

В композициях также могут присутствовать увлажняющие, эмульгирующие и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезионные вещества, вещества для покрытий, подсластители, вкусовые и ароматизирующие вещества, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают:

- (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное;
- (2) растворимые в масле антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилгидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и
- (3) металл-хелатирующие вещества, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

Выше изложено общее описание изобретения, и его будет более легко понять с помощью следующих примеров, которые приведены только в целях иллюстрации некоторых аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Примеры

Пример 1. Анализы соединений.

Соединения, ингибирующие глутаминазу, анализировали с помощью биохимического анализа *in vitro* и анализа клеточной пролиферации указанным ниже способом. Примеры таких соединений и показатели IC₅₀ представлены в табл. 2, ниже, а также в табл. 3 из заявки РСТ WO 2013/078123, опубликованной 30 мая 2013 года, содержание которой включено в настоящее изобретение путем ссылки.

Рекомбинантный ферментный анализ.

Соединения оценивали на способность ингибировать ферментативную активность рекомбинантной формы глутаминазы 1 (GAC) с помощью биохимического анализа, в котором соединяется продукт глутамата (высвобождаемого GAC) с глутаматдегидрогеназой (ГДГ) и измеряются изменения оптической плотности (ОП) при восстановлении никотинамидадениндинуклеотида НАД⁺ до НАДН.

Был приготовлен раствор субстрата (50 мМ Трис-НСl, рН 8,0, 0,2 мМ ЭДТА, 150 мМ К₂НРО₄, 0,1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина (БСА), 1 мМ дитиотреитола (ДТТ), 20 мМ L-глутамин, 2 мМ НАД⁺, и 10 частей на миллион (ppm) противовспенивающего вещества), и 50 мкл добавляли в 96-луночный планшет с половиной пустой площади (Corning # 3695). Добавляли соединение (2 мкл) до получения конечной концентрации ДМСО 2% при 2× желательной концентрации соединения. Ферментативную реакцию начинали с добавления 50 мкл раствора фермента (50 мМ Трис-НСl, рН 8,0, 0,2 мМ ЭДТА, 150 мМ К₂НРО₄, 0,1 мг/мл БСА, 1 мМ ДТТ, 10 ppm противовспенивающего вещества, 4 едини-

цы/мл ГДГ, 4 мМ аденозина дифосфата и 4 нМ GAC) и получали данные с помощью планшетного ридера Molecular Devices M5 при температуре 20°C. Ридер был настроен для определения оптической плотности ($\lambda=340$ нм) в кинетическом режиме в течение 15 мин. Данные регистрировали как единицы оптической плотности в минуту, и наклон кривой сравнивали с контрольным соединением и контрольным ДМСО единственным на том же планшете. Соединения с углом наклона меньше контрольного ДМСО считались ингибиторами. Варибельность планшета оценивали с помощью контрольного соединения.

В табл. 2, см. ниже, и в опубликованной заявке РСТ № WO 2013/07812, приведены результаты этого анализа для нескольких соединений по изобретению, выраженные как IC₅₀, то есть, как половина максимальной ингибирующей концентрации, где IC₅₀ представляет собой количественную меру, указывающую на количество соединения, которое необходимо для 50% ингибирования данного биологического действия.

Рекомбинантный ферментный анализ. Временная зависимость.

Соединения оценивали на их способность ингибировать ферментативную активность рекомбинантной формы глутаминазы 1 (GAC) с помощью биохимического анализа, в котором соединяется продукт глутамата (высвобождаемого GAC) с глутаматдегидрогеназой (ГДГ) и измеряются изменения оптической плотности при восстановлении НАД⁺ до НАДН.

Был приготовлен раствор фермента (50 мМ Трис-НСl, рН 8,0, 0,2 мМ ЭДТА, 150 мМ К₂НРО₄, 0,1 мг/мл БСА, 1 мМ ДТТ, 10 ppm противовспенивающего вещества, 4 ед/мл ГДГ, 4 мМ АДФ и 4 нМ GAC), и 50 мкл добавляли в 96-луночный планшет с половиной пустой площади (Corning # 3695). Добавляли соединение (2 мкл) до получения конечной концентрации ДМСО 2% при 2× желаемой концентрации соединения. Смесь фермента и соединения укупоривали герметизирующей фольгой (USA Scientific) и оставляли для инкубации при умеренном перемешивании в течение 60 мин при 20°C. Ферментативную реакцию начинали с добавления 50 мкл раствора субстрата (50 мМ Трис-НСl, рН 8,0, 0,2 мМ ЭДТА, 150 мМ К₂НРО₄, 0,1 мг/мл БСА, 1 мМ ДТТ, 20 мМ L-глутамин, 2 мМ НАД⁺, и 10 ppm противовспенивающего вещества) и получали данные с помощью планшетного ридера Molecular Devices M5 при температуре 20°C. Ридер был настроен для считывания данных оптической плотности ($\lambda=340$ нм) в кинетическом режиме в течение 15 мин. Данные регистрировали как единицы оптической плотности в минуту, и наклон кривой сравнивали с контрольным соединением и контрольным ДМСО единственным на том же планшете. Соединения с углом наклона меньше контрольного ДМСО считались ингибиторами. Варибельность планшета оценивали с помощью контрольного соединения.

В табл. 2, см. ниже, и в опубликованной заявке РСТ № WO 2013/07812, приведены результаты этого анализа для нескольких соединений по изобретению, выраженные как IC₅₀, то есть, как половина максимальной ингибирующей концентрации, где IC₅₀ представляет собой количественную меру, указывающую на количество соединения, которое необходимо для 50% ингибирования данного биологического действия.

Анализ клеточной пролиферации.

Клетки P493-6 (Мус "оп") поддерживали в ростовой среде (RPMI-1640, 10% эмбриональной бычьей сыворотки (ЭБС), 2 мМ глутамин, 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина) при 37°C и 5% СО₂. Для анализа соединения клетки P493-6 высевали в день добавления соединения в 96-луночные планшеты с V-образным дном, в 50 мкл ростовой среды при плотности клеток 200000 клеток/мл (10000 клеток на лунку). Соединения серийно разводили в 100% ДМСО до 200-кратной конечной концентрации. Соединения разводили в 100 раз в питательной среде, а затем 50 мкл этой смеси добавляли в клеточные планшеты, при этом конечная концентрация ДМСО составляла 0,5%. Клетки инкубировали с соединением в течение 72 ч при температуре 37°C в 5% СО₂ и анализировали на антипролиферативный эффект или с помощью клеточного титра Cell Titer Glo (Promega) или с помощью анализа FACS (на клеточном сортере с активацией флуоресценции) с использованием набора Viacount (Millipore) на приборе Guava.

В табл. 2, см. ниже, и в опубликованной заявке РСТ № WO 2013/07812, приведены результаты этого анализа для нескольких соединений по изобретению, выраженные как IC₅₀, то есть, как половина максимальной ингибирующей концентрации, где IC₅₀ представляет собой количественную меру, указывающую на количество соединения, которое необходимо для 50% ингибирования данного биологического действия.

Модифицированный рекомбинантный ферментный анализ. Временная зависимость.

Соединения оценивали на их способность ингибировать ферментативную активность рекомбинантной формы глутаминазы с помощью биохимического анализа, в котором соединяется продукт глутамата (высвобождаемого GAC) с глутаматдегидрогеназой (ГДГ) и измеряются изменения оптической плотности при восстановлении НАД⁺ до НАДН.

Методика анализа: был приготовлен реакционный буферный раствор глутаминазы [50 мМ Трис-НСl, рН 8,8, 150 мМ К₂НРО₄, 0,25 мМ ЭДТА, 0,1 мг/мл БСА (Calbiochem no. 2960), 1 мМ ДТТ, 2 мМ никотинамидадениндинуклеотидфосфата НАДФ⁺ (Sigma Aldrich no. N5755) и 0,01% TX-100], который использовался для изготовления раствора, содержащего 3 фермента, раствора, содержащего 3 субстрата и раствора, содержащего 3 ингибитора (см. ниже). Содержащий ингибитор раствор был приготовлен путем

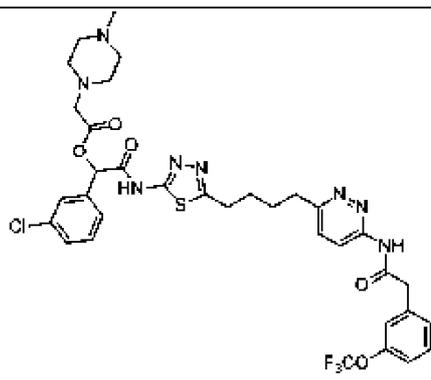
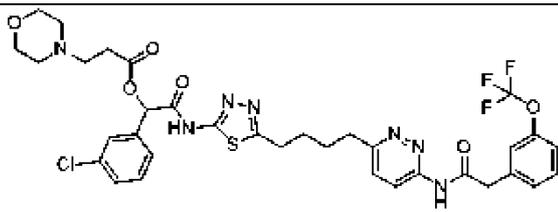
разведения реакционным буферным раствором глутаминазы стоковых растворов соединений в ДМСО для создания раствора с тремя ингибиторами, содержащего 6% ДМСО. Раствор, содержащий 3 фермента, был изготовлен путем разведения рекомбинантной глутаминазы и ГДГ от вида *Proteus* (Sigma Aldrich no. G4387) в глутаминазном буфере для создания раствора 6 нМ глутаминазы плюс 18 единиц/мл ГДГ. Раствор из трех субстратов, содержащий или Gln, Glu или НАДФН, был сделан путем разведения стокового Gln (Sigma Aldrich no. 49419), Glu (Sigma Aldrich no. 49449), или НАДФН (NADPH, Sigma Aldrich no. N1630) в реакционном глутаминазном буфере для создания раствора из 3 субстратов. Реакционные растворы были собраны в 384-луночных черных микротитровальных планшетах с малым объемом (Molecular Devices no. 0200-5202) путем смешивания 5 мкл содержащего ингибитор раствора с 5 мкл содержащего субстрат раствора, а затем с 5 мкл содержащего фермент раствора, при этом не требовалось предварительной инкубации. После анализа ингибирования соединений на эффекты зависимости от времени фермент-содержащий раствор обрабатывали ингибитор-содержащим раствором в течение указанного времени перед добавлением субстрат-содержащего раствора.

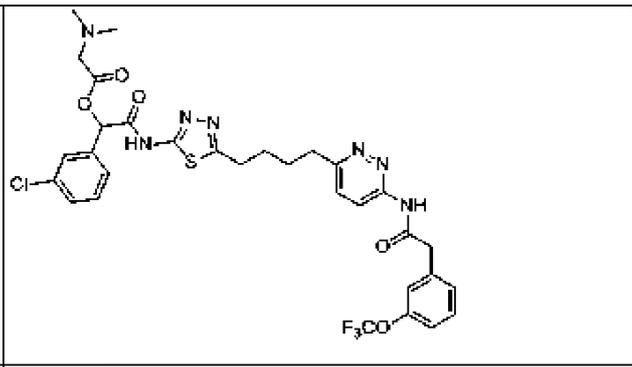
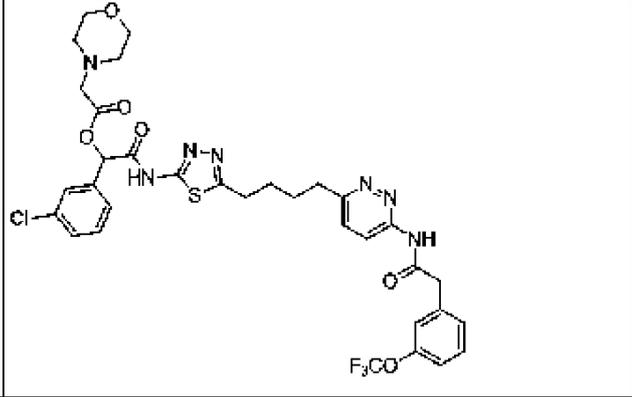
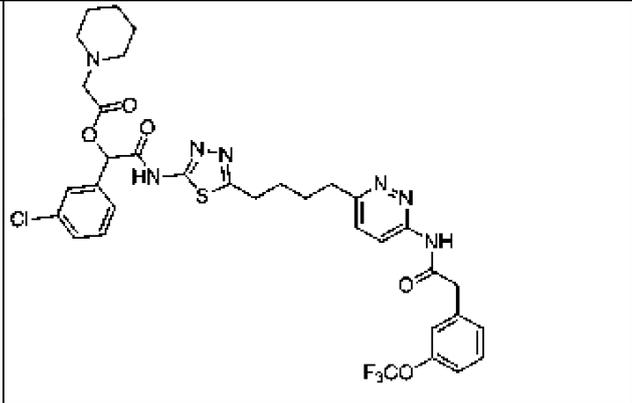
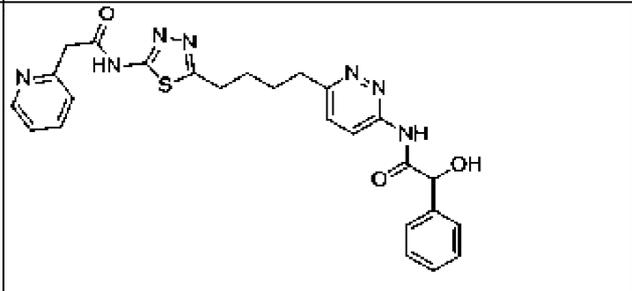
Измерение активности глутаминазы: после смешивания всех трех компонентов было зарегистрировано увеличение флуоресценции (Ex: 340 нМ, Em: 460 нМ) в течение 15 минут при комнатной температуре с помощью оборудования Spectromax M5E (Molecular Devices).

Определение IC₅₀: Начальные скорости каждой кривой хода реакции были рассчитаны с использованием уравнения прямой с угловым коэффициентом (Y=отрезок+(наклон)*X). Чтобы вычислить величину IC₅₀, построен график значений начальной скорости в зависимости от концентрации соединения и подогнан к четырех-параметрическому уравнению доза-ответная реакция (% активности=снизу+(сверху вниз)/(1+10[^]((LogIC₅₀-X)*наклон))).

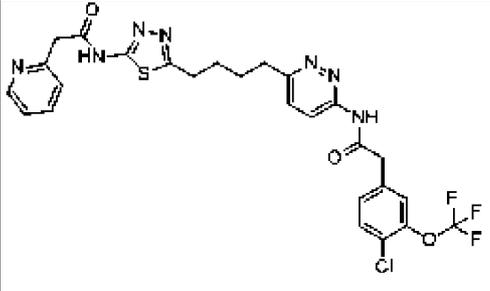
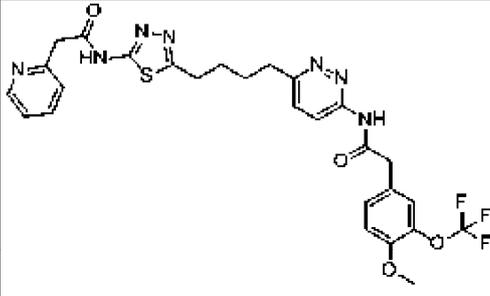
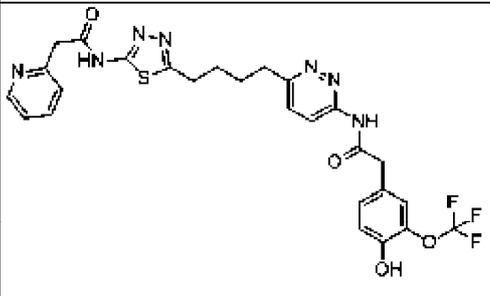
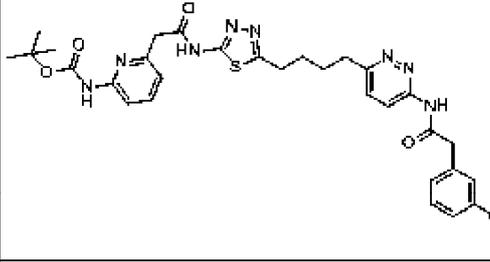
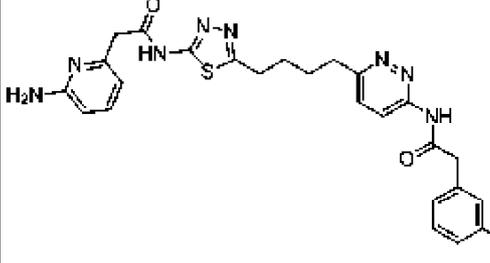
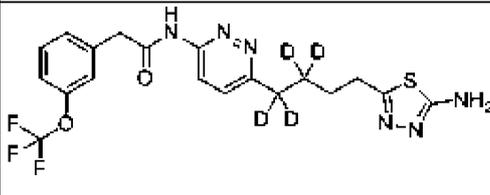
В табл. 2, см. ниже, и в опубликованной заявке РСТ № WO 2013/07812, приведены результаты этого анализа для нескольких соединений по изобретению, выраженные как IC₅₀, то есть, как половина максимальной ингибирующей концентрации, где IC₅₀ представляет собой количественную меру, указывающую на количество соединения, которое необходимо для 50% ингибирования данного биологического действия.

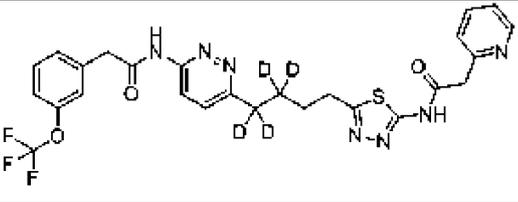
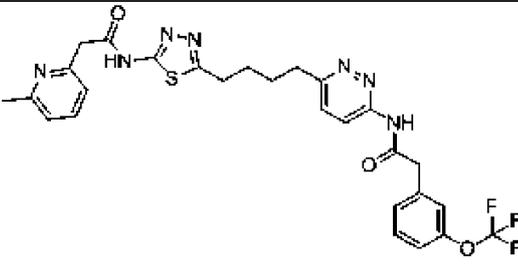
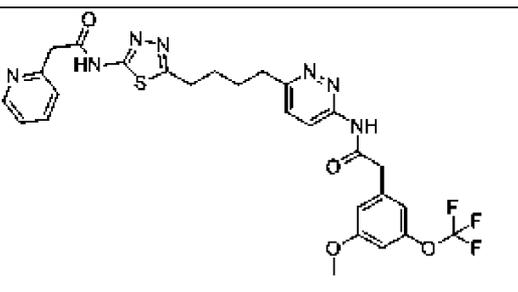
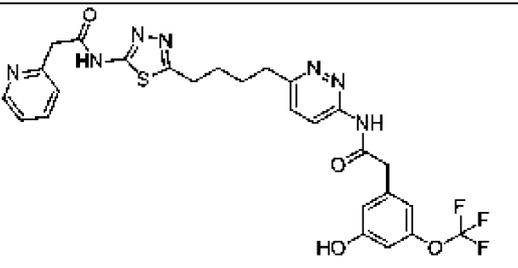
Таблица 2

См pd ID	Формула	Модиф. GA С дельта №2 IC ₅₀ 60 мин преинкуб (мкмоль)	GAC дельта №2 IC ₅₀ 60 мин преинку б. (мкмоль)	GAC дельта №2 IC ₅₀ без преинку б. (мкмоль)	Пролиф. клеток P493 72 часа IC ₅₀ (мкмоль)
710					
711					

712					
713					
714					
715		0,19			0,39

716					0,18
717		0,034			0,019
718		0,026			0,015
719		0,033			0,01
720		0,020			0,92

721		0,016			0,022
722		0,024			0,016
723		0,042			0,02
724		0,14			0,034
725		0,050			0,15
726		0,54			0,61

727		0,023			0,012
728		0,012			0,018
729		0,016			0,026
730		0,013			0,025

Пример 2. Совместное введение ингибитора глутаминазы и противоракового вещества.

Клетки обрабатывали титровальной дозой СВ-839 или противоракового вещества, или их смесью в течение 72 ч в ростовой среде. В конце инкубации измеряли жизнеспособность клеток с помощью клеточного титра Cell Titer Glo согласно протоколу производителя (фирма Promega, Madison, WI). Пролиферация клеток при обработках всеми соединениями представлена в виде гистограмм, где производимая люминесценция (относительные световые единицы, RLU) коррелирует с числом жизнеспособных клеток. Комбинированные показатели были рассчитаны с помощью программы Calcsyn (biosoft.com) и представлены для отдельных смесей СВ-839 и для каждого вещества.

Результаты комбинированной терапии показаны на фигурах.

Пример 3. Исследование с ксенотрансплантатом и СВ-839, эрлотинибом и комбинацией СВ-839 и эрлотиниба.

Самкам мышей scid/beige (возраст 7-9 недель) были подкожно имплантированы 1×10^7 клеток H1650 рака легкого, смешанных с матригелем 1:1. Опухоли измерялись циркулем три раза в неделю, объем опухоли рассчитывали с помощью формулы объема опухоли (мм^3) = $(a \times b^2/2)$, где 'b' является наименьшим диаметром и 'a' является максимальным перпендикулярным диаметром. Когда объем опухоли увеличился в течение трех последовательных измерений (средний объем опухоли $\sim 450 \text{ мм}^3$), мышей рандомизированно распределяли на следующие четыре группы, по количеству N=10 мышей на группу: 1) контроль - введение носителя (25% гидроксипропил- β -циклодекстрин) перорально 2 раза в день; 2) введение СВ-839 (соединение 670) в дозе 200 мг/кг (в композиции 20 мг/мл в 25% гидроксипропил- β -циклодекстрине) перорально 2 раза в день; 3) введение эрлотиниба в дозе 1 мг/кг (в композиции в 0,5% карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ)/0,1% PS80) перорально один раз в день; и 4) введение СВ-839 в дозе 200 мг/кг перорально 2 раза в день и эрлотиниба в дозе 1 мг/кг перорально один раз в день. ** P-значение $< 0,01$ (двусторонний T-тест). Результаты показаны на фиг. 2.

Включение в изобретение путем ссылки.

Все публикации и патенты, упомянутые в изобретении, включены в него в виде ссылки в их полном объеме, как если бы каждая отдельная публикация или патент были конкретно и отдельно указаны как

включенные в виде ссылки. В случае противоречий, предпочтение отдается настоящей заявке, включая любые приведенные в ней определения.

В частности, подходящие соединения для осуществления настоящего изобретения описаны в патенте США № 8604016, патентной заявке США № 14/081175 и патентной заявке США № 14/095299, которые включены в настоящее изобретение в виде ссылки в полном объеме.

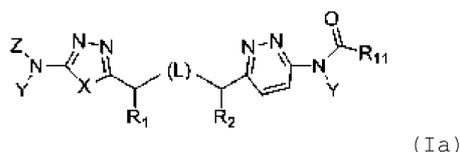
Эквиваленты

Были рассмотрены конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, при этом вышеуказанное описание является иллюстративным и не ограничивает объем изобретения. Для специалистов в данной области многие варианты осуществления изобретения станут очевидными при изучении данного описания и формулы изобретения, приведенной ниже. Полный объем изобретения должен определяться формулой изобретения, вместе с полным объемом его эквивалентов, и данным описанием, наряду с этими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики рака, включающий совместное введение ингибитора глутаминазы и эрлотиниба,

где рак представляет собой рак лёгких; и
ингибитор глутаминазы представляет собой соединение формулы Ia



или его фармацевтически приемлемую соль, где

L представляет собой CH₂CH₂;

X представляет собой S;

каждый Y представляет собой H;

Z представляет собой R₃(CO);

каждый из R₁ и R₂ независимо представляет собой H;

R₃ представляет собой замещенный или незамещенный 5-7-членный арил-C₁₋₆-алкил или 5-7-членный гетероарил-C₁₋₆-алкилалкил; и

R₁₁ представляет собой замещенный или незамещенный 5-7-членный арил-C₁₋₆-алкил;

где заместители при R₃ или R₁₁ независимо выбраны из галогена, amino, гидроксид, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси и гало-C₁₋₆-алкокси, где каждый гетероарил и гетероцикл содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

2. Способ по п.1, в котором совместное введение ингибитора глутаминазы и эрлотиниба обеспечивает повышенную эффективность по сравнению с введением по отдельности ингибитора глутаминазы или эрлотиниба в качестве единственного вещества.

3. Способ по п.2, в котором совместное введение эрлотиниба и ингибитора глутаминазы обеспечивает синергетический эффект.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором эрлотиниб и ингибитор глутаминазы вводятся одновременно.

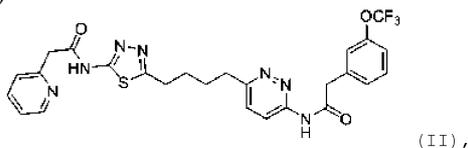
5. Способ по любому из пп.1-3, в котором эрлотиниб вводится с интервалом приблизительно от 5 мин приблизительно до 168 ч перед введением ингибитора глутаминазы или после такого введения.

6. Способ по любому одному из пп.1-5, где R₁₁ представляет собой замещенный или незамещенный бензил.

7. Способ по любому одному из пп.1-6, в котором R₃ и R₁₁ не являются идентичными.

8. Способ по любому одному из пп.1-7, в котором R₃ представляет собой замещенный или незамещенный 5-7-членный гетероарил-C₁₋₆-алкил.

9. Способ по любому одному из пп.1-8, в котором ингибитор глутаминазы представляет собой соединение, имеющее формулу (II)



или его фармацевтически приемлемую соль.

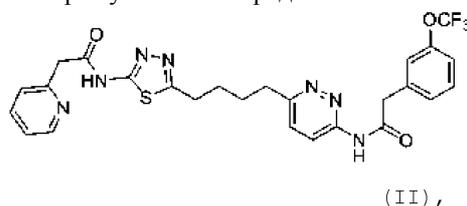
10. Способ по любому одному из предшествующих пунктов, в котором рак является резистентным к эрлотинибу.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащий совместное введение одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических веществ.

12. Способ по п.11, в котором одно или несколько дополнительных химиотерапевтических веществ включает аминоклутетимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназы, вакцину БЦЖ (bcg), бикалутамид, блеомин, бортезомиб, бусерелин, бусульфид, камптотecin, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенестрол, диэтилстилбестрол, доцетаксел, доксорубин, эпирубин, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстим, флударабин, флуорокортизон, фторурацил, флюоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, гозерелин, гидроксимочевину, идарубин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метформин, метотрексат, митомицин, митотан, митоксантрон, нилютамид, нокодазолом, октреотид, оксалиплатина, паклитаксел, памидронат, пентостатин, перифозин, пликамицин, порфирин, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, тамоксифен, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанину, тиотепу, титаноцена дихлорид, топотекан, трастузумаб, третиноин, винбластин, винкристин, винорелбин.

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанный способ дополнительно содержит применение одного или нескольких видов нехимиотерапевтического лечения рака.

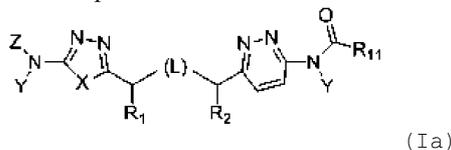
14. Способ по п.10, где ингибитор глутаминазы представляет собой соединение формулы II



или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Способ по п.14, в котором рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого.

16. Фармацевтическая композиция для лечения рака легких, содержащая ингибитор глутаминазы и эрлотиниб, где ингибитор глутаминазы представляет собой соединение формулы Ia



или его фармацевтически приемлемую соль, где

L представляет собой CH_2CH_2 ;

X представляет собой S;

каждый Y представляет собой H;

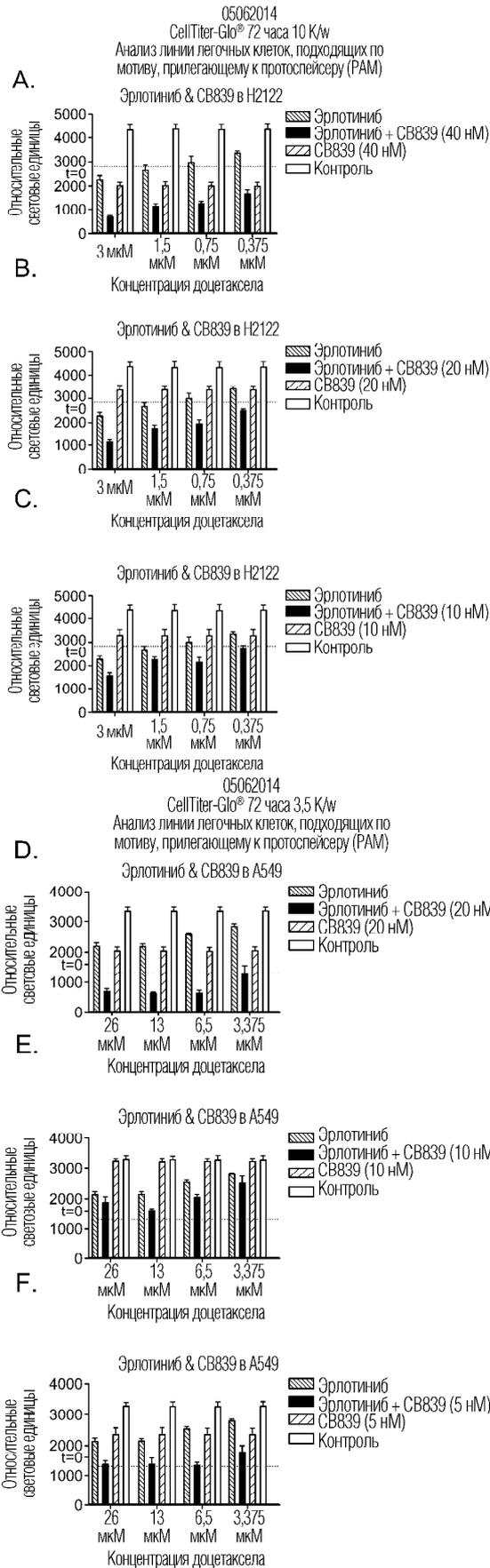
Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$;

каждый из R_1 и R_2 независимо представляет собой H;

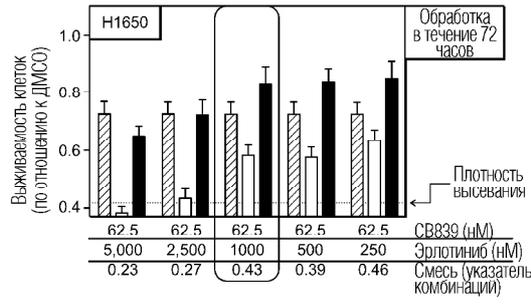
R_3 представляет собой замещенный или незамещенный 5-7-членный арил- C_{1-6} -алкил или 5-7-членный гетероарил- C_{1-6} -алкил; и

R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный 5-7-членный арил- C_{1-6} -алкил;

где заместители при R_3 или R_{11} независимо выбраны из галогена, amino, гидрокси, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси и гало- C_{1-6} -алкокси, где каждый гетероарил и гетероцикл содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.



Фиг. 1



Фиг. 2

