



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101395166 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 09

(21) 申请号 200780007370. 6

(22) 申请日 2007. 01. 16

(30) 优先权数据

60/759, 218 2006. 01. 13 US

60/763, 008 2006. 01. 26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2008. 09. 01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2007/001127 2007. 01. 16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02007/082104 EN 2007. 07. 19

(73) 专利权人 得克萨斯州 A&M 大学系统

地址 美国得克萨斯

(72) 发明人 R · A · 辛加洛

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038

代理人 顾颂邈

(51) Int. Cl.

C07F 9/72 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2005/0131062 A1, 2005. 06. 16, 第 9 页实  
施例 1, 权利要求 22, 30.

WO 2006/020048 A2, 2006. 02. 23, 权利要求  
1, 20, 39.

US 2005/0131062 A1, 2005. 06. 16, 第 9 页实  
施例 1, 权利要求 22, 30.

JAMES R. DANIEL et al. 6-THIO-AND-SELE  
NO-D-GALACTOSE ESTERS OF DIMETHYLARSINOUS  
ACID. 《Carbohydrate Research》. 1978, 第 64 卷  
第 69-79 页.

审查员 陈曦

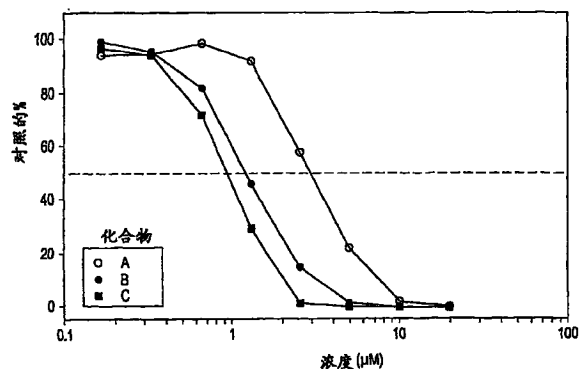
权利要求书2页 说明书11页 附图2页

(54) 发明名称

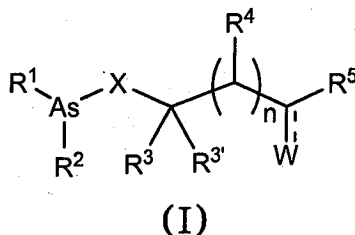
用于治疗癌症的化合物和方法

(57) 摘要

本发明提供了有机砷剂, 其可以用于治疗许  
多人肿瘤细胞系, 包括实体瘤和血液源性肿瘤, 以  
及对抗来自白血病患者的恶性血细胞。



1. 具有式 (I) 结构的化合物或其药学上可接受的盐,



其中

X 是 S 或 Se ;

W 是 O ;

n 是 9-20 的整数 ;

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 独立地是 C<sub>1-10</sub> 烷基 ;

R<sup>3</sup> 是 -H ;

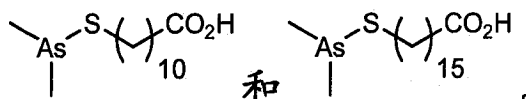
R<sup>3'</sup> 是 H ;

R<sup>4</sup> 是 -H ;和

R<sup>5</sup> 是 -OH。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 相同并且一起选自甲基、乙基、丙基和异丙基。

3. 权利要求 1 的化合物, 选自 :



4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

5. 权利要求 4 的用途, 其中所述癌症是实体瘤。

6. 权利要求 4 的用途, 其中所述癌症是 : 脑癌、肺癌、肝癌、脾癌、肾癌、淋巴结癌、小肠癌、胰腺癌、血细胞癌、骨癌、结肠癌 / 结肠直肠癌、胃癌、乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌、睾丸癌、卵巢癌、中枢神经系统癌、皮肤癌、头和颈癌、食管癌或骨髓癌。

7. 权利要求 4 的用途, 其中所述癌症是血液性癌症。

8. 权利要求 4 的用途, 其中所述癌症是白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、脊髓发育不良、或骨髓组织增生性疾病。

9. 权利要求 4 的用途, 其中所述癌症是急性早幼粒细胞性白血病。

10. 权利要求 4 的用途, 其中所述癌症是中枢神经系统癌症。

11. 权利要求 4 的用途, 其中所述癌症是肾癌。

12. 权利要求 4 的用途, 其中所述癌症是结肠癌 / 结肠直肠癌。

13. 权利要求 4 的用途, 其中所述药学有效量是 0.1-1000mg/kg。

14. 权利要求 13 的用途, 其中所述药学有效量是 1-500mg/kg。

15. 权利要求 14 的用途, 其中所述药学有效量是 10-100mg/kg。

16. 权利要求 4 的用途, 其中所述化合物是每天施用的。

17. 权利要求 4 的用途, 其中所述化合物是通过注射施用的。

18. 权利要求 4 的用途, 其中给所述患者施用另外的药剂或疗法。

19. 权利要求 18 的用途,其中所述另外的药剂是全反式维甲酸、9- 顺式维甲酸、Am-80 或抗坏血酸。

20. 权利要求 18 的用途,其中所述另外的药剂或疗法选自 :化疗药或疗法、免疫治疗药或疗法、基因疗法和手术。

21. 药物组合物,包括权利要求 1-3 中任一项的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

22. 权利要求 21 的药物组合物,其中所述组合物是 pH 大于 5 的水溶液。

23. 权利要求 21 的药物组合物,其中所述组合物是 pH 为 5-8 的水溶液。

24. 权利要求 23 的药物组合物,其中所述组合物是 pH 为 5-7 的水溶液。

## 用于治疗癌症的化合物和方法

### [0001] 发明领域

[0002] 本发明一般性涉及抗癌治疗领域。更具体地,本发明提供了有机砷化合物和它们用于治疗癌症如白血病和实体瘤的方法。

### [0003] 发明背景

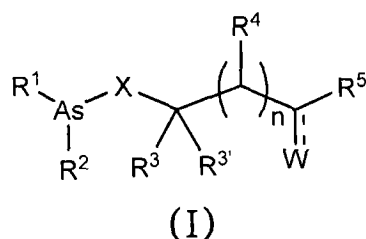
[0004] 尽管白血病治疗已经取得了进展,但大多数患有白血病的成年患者仍然会死于疾病的发展。已经证明,无机化合物三氧化二砷可以治疗复发性或顽固性急性早幼粒细胞白血病 (APL),还评价了它对其他类型的白血病的治疗。但是,来自中国和近来在美国试验的初步数据表明,三氧化二砷在其他血液性癌症中也具有作用。因此,目前正在研究三氧化二砷作为抗白血病药在许多类型的白血病中的活性。尽管就所研究的一些白血病类型的应答率结果看起来比较良好,但三氧化二砷的全身毒性是个问题 (Soignet 等人,1999 ;Wiernik 等人,1999 ;Geissler 等人,1999 ;Rousselot 等人,1999)。

[0005] 所制备的人用有机砷剂 (arsenical) (OA) 仅有美拉肿醇,已经评价了其抗白血病活性 (W09924029,EP1002537)。不幸的是,当以治疗锥虫病的浓度使用时,该化合物对患有白血病的患者具有非常大的毒性。因此,需要鉴别出这样的砷的衍生物,其可以用于一般性治疗血液性恶性病和癌症,具有与三氧化二砷相似或更大的活性,并且毒性较低。

### [0006] 发明概述

[0007] 本发明的一个方面提供了具有抗癌性质的有机砷化合物。在一些实施方案中,本发明提供了具有式 (I) 结构的化合物或其药学上可接受的盐,

[0008]



[0009] 其中

[0010] X 是 S 或 Se ;

[0011] W 是 O、S 或 (R) (R), 其中出现的每个 R 独立地是 H 或 C<sub>1-2</sub> 烷基 ;

[0012] n 是 2-20 的整数,优选 5-20 ;

[0013] R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自独立地是 C<sub>1-10</sub> 烷基 ;

[0014] R<sup>3</sup> 是 -H、C<sub>1-10</sub> 烷基或 C<sub>0-6</sub> 烷基 -COOR<sup>6</sup> ;

[0015] R<sup>3'</sup> 是 H、氨基、氰基、卤素、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羧基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烯基或 C<sub>1-10</sub> 炔基,优选 H ;

[0016] R<sup>4</sup> 是 -OH、-H、-CH<sub>3</sub>、氨基、-OC(O)C<sub>1-10</sub> 芳烷基、-OC(O)C<sub>1-10</sub> 烷基、-OC(O) 芳基或谷氨酰胺取代基 ;或

[0017] R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们所连接的碳原子一起形成取代或未取代的芳环 ;

[0018] R<sup>5</sup> 是 -OH、氰基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、氨基、O- 芳烷基、-OC(O)C<sub>1-10</sub> 芳烷基、-OC(O)C<sub>1-10</sub> 烷

基、-OC(O) 芳基或甘氨酸取代基；和

[0019]  $R^6$  是 H 或  $C_{1-10}$  烷基。

[0020] 本发明的其他目的、特征和优点将通过下文的详述变得显而易见。然而，应当理解，尽管给出了本发明的优选实施方案，但详细的描述和具体的实施例仅作为例示给出，因为通过该详述，在本发明的精神和范围内的各种变化和修饰对于本领域技术人员将变得显而易见。

[0021] 附图简述

[0022] 图 1 显示了在砷化合物 A、B 和 C 存在下，HL-60 白血病细胞的体外抗增殖响应。

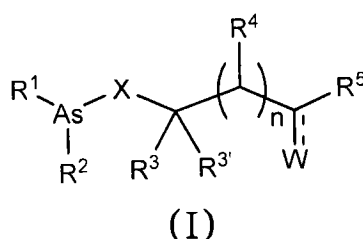
[0023] 图 2 显示了在砷化合物 A、D、E 和 F 存在下，HL-60 白血病细胞的体外抗增殖响应。

[0024] 发明详述

[0025] 本发明提供了许多有机砷化合物。

[0026] 在某些实施方案中，本发明的有机砷化合物具有式 (I) 的结构或其药学上可接受的盐，

[0027]



[0028] 其中

[0029] X 是 S 或 Se，优选 S；

[0030] W 是 O、S 或 (R) (R)，其中出现的每个 R 独立地是 H 或  $C_{1-2}$  烷基，优选 O；

[0031] n 是 2-20 的整数，优选 9-14；

[0032]  $R^1$  和  $R^2$  独立地是  $C_{1-10}$  烷基，优选  $R^1$  和  $R^2$  独立地选自甲基、乙基、丙基和异丙基；

[0033]  $R^3$  是 -H、 $C_{1-10}$  烷基或  $C_{0-6}$  烷基 -COOR<sup>6</sup>，优选 H；

[0034]  $R^{3'}$  是 H、氨基、氰基、卤素、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羧基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烯基或  $C_{1-10}$  炔基，优选 H；

[0035]  $R^4$  是 -OH、-H、-CH<sub>3</sub>、氨基、-OC(O)  $C_{1-10}$  芳烷基、-OC(O)  $C_{1-10}$  烷基或 -OC(O) 芳基，优选 H；

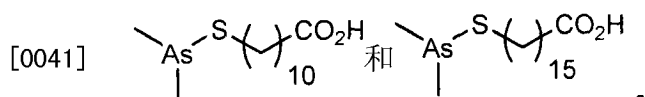
[0036]  $R^5$  是 -OH、氰基、 $C_{1-10}$  烷氧基、氨基、O- 芳烷基、-OC(O)  $C_{1-10}$  芳烷基、-OC(O)  $C_{1-10}$  烷基或 -OC(O) 芳基，优选 OH 或  $C_{1-10}$  烷氧基，更优选 OH；和

[0037]  $R^6$  是 H 或  $C_{1-10}$  烷基，优选 H。

[0038] 在某些实施方案中，X 是 S，W 选自 O 和 (H) (H)，优选 O，且 n 是 9-20 的整数。在某些这样的实施方案中，n 是 9-15 的整数。

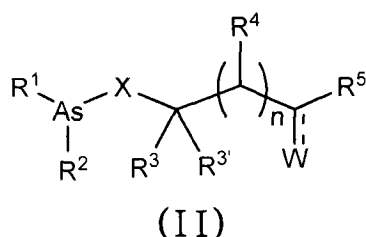
[0039] 在某些实施方案中， $R^1$  和  $R^2$  独立地选自甲基、乙基、丙基和异丙基。在某些实施方案中， $R^1$  和  $R^2$  两者均是甲基。在某些实施方案中， $R^3$  和  $R^{3'}$  两者均是 H， $R^4$  是 H，且  $R^5$  是 OH。

[0040] 在某些实施方案中，式 (I) 的化合物选自：



[0042] 本发明的另一方面涉及合成式 (II) 化合物的方法,

[0043]



[0044] 其中

[0045] X 是 S 或 Se, 优选 S ;

[0046] W 是 O、S 或 (R) (R), 其中出现的每个 R 独立地是 H 或 C<sub>1-2</sub> 烷基, 优选 O 或 (R) (R) ;

[0047] n 是 0 或 1, 优选 1 ;

[0048] R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 独立地是 C<sub>1-10</sub> 烷基, 优选 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 独立地选自甲基、乙基、丙基和异丙基 ;

[0049] R<sup>3</sup> 是 -H 或 C<sub>0-6</sub> 烷基 -COOR<sup>6</sup> ;

[0050] R<sup>3'</sup> 是 H、氨基、氰基、卤素、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羧基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烯基或 C<sub>1-10</sub> 炔基, 优选 H ;

[0051] R<sup>4</sup> 是 -OH、-H、-CH<sub>3</sub>、-OC(O)C<sub>1-10</sub> 芳烷基、-OC(O)C<sub>1-10</sub> 烷基、-OC(O) 芳基或谷氨酰胺 ;

[0052] R<sup>5</sup> 是 -OH、氰基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、氨基、O- 芳烷基、-OC(O)C<sub>1-10</sub> 芳烷基、-OC(O)C<sub>1-10</sub> 烷基、-OC(O) 芳基或甘氨酸取代基 ; 和

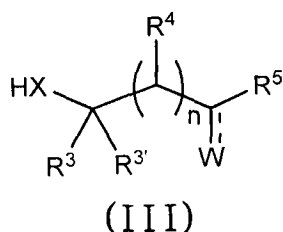
[0053] R<sup>6</sup> 是 H 或 C<sub>1-10</sub> 烷基, 优选 H,

[0054] 其中在胺的存在下, 使具有下式结构的化合物

[0055] (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) AsCl

[0056] 与具有式 (III) 结构的化合物反应, 以提供式 (II) 的化合物。

[0057]



[0058] 优选地, 选择所述胺, 使得所述胺的盐酸盐可溶于二氯甲烷。在某些实施方案中, 所述胺选自三甲胺、三乙胺和三异丙胺, 优选三甲胺。

[0059] 在某些实施方案中, 所述反应混合物不含吡啶。

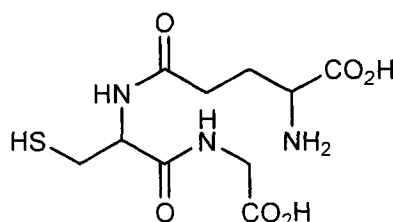
[0060] 在某些优选实施方案中, 在胺的存在下, 使下式的化合物

[0061] (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) AsCl

[0062] 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 独立地是 C<sub>1-10</sub> 烷基, 优选 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 独立地选自甲基、乙基、丙基和异丙基 ;

[0063] 与具有下式结构的化合物反应, 以提供式 (II) 的化合物。

[0064]



[0065] 在某些这样的实施方案中,选择所述胺,使得所述胺的盐酸盐可溶于二氯甲烷。在某些这样的实施方案中,所述胺选自三甲胺、三乙胺和三异丙胺,优选三甲胺。

[0066] 在某些实施方案中,通过用有机溶剂洗涤(例如作为溶液或固体,如晶体)可以纯化式(II)的化合物,优选杂质如上述胺的盐酸盐可溶于其中的有机溶剂,优选二氯甲烷。

[0067] 如果存在手性中心,所有的异构体形式都在本发明的范围内。关于立体化学,遵从用于确定绝对立体化学的 Cahn-Ingold-Prelog 规则。这些规则描述于例如 Organic Chemistry, Fox and Whitesell; Jones and Bartlett Publishers, Boston, MA(1994); Section 5-6, pp177-178, 该部分引入本文作为参考。

[0068] 本发明还提供了包括式(I)或(II)的化合物、或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的稀释剂或载体的药物组合物。在某些实施方案中,所述药物组合物是水溶液,其pH大于约5,优选约5至约8,更优选约5至约7。

[0069] 本发明的另一方面提供了用于治疗癌症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)或(II)的化合物。

[0070] 本发明还涉及式(I)或(II)的化合物、或其药学上可接受的盐用于制备治疗癌症的药物的用途。

[0071] 在某些实施方案中,所述癌症选自:实体瘤,例如脑癌、肺癌、肝癌、脾癌、肾癌(例如肾细胞癌和肾骨盆癌)、淋巴结癌、小肠癌、胰腺癌、血细胞癌、骨癌、结肠癌/结肠直肠癌、胃癌、乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌、睾丸癌、卵巢癌、中枢神经系统癌、皮肤癌、头癌和颈癌、食管癌或骨髓癌,或者血液性癌症,例如白血病、急性早幼粒细胞性白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、脊髓发育不良、骨髓组织增生性疾病或顽固性贫血。在某些实施方案中,所述癌症是选自急性和慢性白血病的白血病。

[0072] 因此,在另一方面,本发明包括治疗癌症患者的方法,所述方法包括给患者施用包括式I化合物的组合物,或上述药物组合物。化合物的治疗有效量可以是0.1-1000mg/kg, 1-500mg/kg或10-100mg/kg。在具体实施方案中,所述方法可以包括每天施用所述组合物。还预期治疗方法可以涉及多次给药。所述方法可以包括例如通过注射每天施用所述化合物。也可以使用说明书中所述的替代给药途径和方法,且给药方式主要取决于癌症的类型和位置。在某些实施方案中,所述方法还包括给患者施用一种或多种另外的药剂。所述另外的药剂可以是全反式维甲酸、9-顺式维甲酸、Am-80或抗坏血酸。还预期将其它辅助癌症疗法,例如化疗、放疗、基因疗法、激素疗法和本领域已知的其他癌症疗法与本发明的方法联合使用。

[0073] 预期各种施用方法,包括局部、全身、直接施用和通过输注。这些方法包括通过注射、口服途径、静脉内、鞘内、动脉内、肿瘤内、施用于肿瘤脉管系统、腹膜内、气管内、肌内、内窥镜下、伤口内、经皮、皮下、局部、鼻、颊、粘膜、阴肛部、直肠等。

[0074] 定义

[0075] 术语“C<sub>x-y</sub> 烷基”是指取代或未取代的饱和烃基,包括在链中包含 x 到 y 个碳的直链烷基和支链烷基,包括卤代烷基例如三氟甲基和 2,2,2-三氟乙基等。C<sub>0</sub> 烷基代表当该基团在末端位置时是氢,如果在中间则是键。术语“C<sub>2-y</sub> 烯基”和“C<sub>2-y</sub> 炔基”指就长度和可能的取代而言类似于上述烷基的取代或未取代的不饱和脂族基团,但分别包含至少一个双键或三键。

[0076] 术语“C<sub>1-6</sub> 烷氧基”指连接了氧的 C<sub>1-6</sub> 烷基。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。“醚”是通过氧共价连接的两个烃。因此,使烷基变成醚的烷基取代基就是或者类似于烷氧基。

[0077] 本文使用的术语“C<sub>1-6</sub> 芳烷基”指用芳基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基。

[0078] 本文使用的术语“芳基”包括 5-,6- 和 7- 元取代或未取代的单环芳族基团,其中环上的每个原子都是碳。术语“芳基”还包括具有两个或更多环的多环系统,其中两个或多个碳是两个相邻的环共有的,其中至少一个环是芳族的,例如,其他环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、和 / 或杂环。芳基包括苯、萘、菲、酚、苯胺等。

[0079] 本文使用的短语“药学上可接受的”指在合理的医学判断范围内,适合用于与人和动物的组织接触,而没有过度的毒性、刺激、变应性应答或其他问题或并发症,并且与合理的益处 / 风险比相称的那些配体、材料、组合物和 / 或剂型。

[0080] 术语“预防”是本领域内公认的,当用于病症例如局部复发(例如疼痛),疾病(例如癌症)、综合征复征(例如心力衰竭)或任何其他医学病症时,其在本领域中是被充分理解的,并包括施用组合物,与未接受组合物的患者相比,所述组合物降低了患者体内的医学病症症状的频率、推迟了其发病。因此,癌症的预防包括例如以统计学和 / 或临床上显著的量,与未治疗的对照群体相比,在接受预防治疗的患者群体中降低了可检测的癌性生长数目,和 / 或与未治疗的对照群体相比,在受治群体中推迟了可检测的癌性生长的出现。感染的预防包括例如,受治群体相对于未治疗的对照群体降低了感染诊断的数量,和 / 或受治群体相对于未治疗的对照群体推迟了感染症状的发病。疼痛的预防包括例如,受治群体相对于未治疗的对照群体降低了患者感觉到的痛觉强度,或延迟了患者感觉到的痛觉。

[0081] 术语“预防性或治疗性”治疗是本领域公认的,包括给宿主施用一种或多种主题组合物。如果在不期望的状况(例如,疾病或宿主动物不期望的其它状态)的临床表现前施用,那么该治疗就是预防性的,(即它保护了宿主免于发展不期望的情况),而当在不期望的状况表现出来以后施用,那么该治疗就是治疗性的,(即它试图减小、改善或稳定已存在的不期望的状况或其副作用)。

[0082] 术语“取代”指骨架的一个或多个碳原子上具有取代了氢的取代基的部分。可以理解的是,“取代”或“被 . . . . . 取代”包括下列暗含条件:这些取代基符合被取代原子和取代基允许的化合价,且取代产生了稳定的化合物,例如其不会通过例如重排、环化、消除等而自发地经历转化。预期本文中使用的术语“取代”包括所有允许的有机化合物的取代基。在广泛的方面,允许的取代基包括有机化合物的非环状和环状、支链和非支链、碳环和杂环、芳族和非芳族取代基。对于适当的有机化合物,允许的取代可以是一个或多个,并且可以是相同或不同的。为了实现本发明的目的,杂原子如氮可以具有氢取代基和 / 或满足杂原子化合价的本文所述有机化合物允许的任意取代基。取代基可以包括例如卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(例如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸



酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、麟酸酯、次磷酸酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸盐、磺酸盐、氨磺酰基、磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳烷基、或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员将理解,如果合适,在烃链上取代的部分本身也可以被取代。

[0083] 关于主题治疗方法的化合物的“治疗有效量”指制剂中的化合物的量,当作为需要的给药方案的一部分施用(于动物,优选是人)时,根据对待治疗的障碍或病症的临床可接受的标准或美容的目的,该量以例如适用于任何药物治疗的合理益处/风险比,减轻了症状、改善了状况、或延缓了疾病病症的发病。

[0084] 本文使用的术语“进行治疗”或“治疗”包括以某种方式逆转、降低或阻止病症的症状、临床表现和根本病理,以改善或稳定患者的状况。

[0085] 无机砷剂(arsenicals)相对于有机砷剂的毒性

[0086] 毒性限制了三氧化二砷的使用。另一方面,OA的毒性要小得多,以至于无机砷在体内甲基化成OA被认为是解毒反应。OA单甲次肿酸和二甲次肿酸是无机砷的主要代谢产物(Hughes等人,1998)。无机砷剂,包括三氧化二砷对于许多器官系统,包括心血管系统、胃肠道、肾、皮肤、神经系统和血液具有不同的作用。无机砷剂对肝是特别有毒性的,会导致浸润、中心性坏死和硬化(IARC,1980;ACGIH,1991;Beliles等人,1994;Goyer等人,1996)。现在有充分的证据表明无机砷化合物是人体皮肤和肺的致癌物(Goyer等人,1996)。

[0087] 给定砷剂的毒性与它从体内的清除率及其组织蓄积程度有关(Beliles等人,1994)。通常,毒性按照下列顺序增加:有机砷剂 $\text{As}^{5+}$ < $\text{As}^{3+}$ (包括三氧化二砷)<肿。与无机砷剂不同,在文献中没有报道过由于OA而死亡或严重毒性的情况。因此,在哺乳动物中,认为无机砷的甲基化是解毒的机理,这是因为甲基化OA的较低毒性以及它们的快速排泄和低的保留(Beliles等人,1994;Goyer等人,1996)。一个好的例子是二甲次肿酸,它是一种有机化合物,是大多数哺乳动物在暴露于无机砷(包括三氧化二砷)后排泄的主要尿代谢产物。在小鼠的体内毒性研究中,在腹膜内施用三氧化二砷后, $\text{LD}_{50}$ (50%的动物由于急性毒性而死亡的剂量)是10mg/kg(Investigator's Brochure,1998),而在施用二甲次肿酸后, $\text{LD}_{50}$ 是500mg/kg(MSDS,1998)。

[0088] 癌症治疗

[0089] 本发明的有机砷剂可以用于治疗各种癌症,包括所有的实体瘤和所有的血液性癌症,包括白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、脊髓发育不良或骨髓增生障碍。所述有机砷剂也可以用于治疗已经对其他形式的疗法变得抗拒的血液性癌症。

[0090] 白血病是一种血液形成组织的恶性肿瘤,其特征是白细胞异常增殖,是癌症的四种主要类型之一。根据最主要涉及的白细胞类型对白血病进行分类。急性白血病主要是未分化的细胞群,慢性白血病具有更成熟的细胞形式(WO9924029)。

[0091] 急性白血病分为成淋巴细胞性(ALL)和非成淋巴细胞性(ANLL)型,根据法国-美国-英国分类法或根据它们的类型和分化程度,可以通过形态学和细胞化学现象进一步细分。特异性B-和T-细胞,以及髓样细胞表面标记物/抗原也可以用于分类。ALL主要是一种儿童疾病,而ANLL也称作急性髓样白血病,是在成年人中更常见的急性白血病。

[0092] 慢性白血病分为淋巴细胞性(CLL)和髓样性(CML)型。CML的特征是血液、骨髓和淋巴样器官中成熟淋巴细胞的数目增加。大多数CML患者具有B细胞性质的淋巴细胞的克隆扩增。CML是老年人的疾病。在CML中,粒细胞在血液和骨髓分化的所有阶段都占据优

势,但是也可以作用于肝、脾和其他器官。可以用本发明的 OA 治疗的其它恶性血液性疾病包括但不限于:脊髓发育不良、骨髓增生性疾病、淋巴瘤、和多发性骨髓瘤。

#### [0093] 药物组合物

[0094] 根据现有的公开,制备包含至少一种有机砷剂或其他活性成分的药物组合物对于本领域技术人员来说是已知的,如由 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990 所示例的,该文献引入本文作为参考。此外,对于动物(例如人)的施用,可以理解,制剂应当符合 FDA 生物标准所要求的无菌性、致热原性、整体安全性和纯度标准。

[0095] 本文使用的“药学上可接受的载体”包括任何和全部溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如抗细菌剂、抗真菌剂)、等张剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物、药物稳定剂、凝胶、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、染料、类似的材料及其组合,正如本领域普通技术人员已知的(参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329, 该文献引入本文作为参考)。除去与活性成分不相容的任意常规载体以外,也应考虑其在治疗或药物组合物中的用途。

[0096] 取决于是否以固体、液体或气雾剂形式施用以及是否需要灭菌以用于所施用的途径如注射,可以将所述有机砷剂与不同类型的载体合并。本发明可以静脉内、鞘内、皮内、动脉内、腹膜内、伤口内、颅内、关节内、前列腺内、胸膜内、气管内、鼻内、玻璃体内、阴道内、直肠内、局部、肿瘤内、肌内、腹膜内、皮下、结膜下、囊内、粘膜、心包内、脐内、眼内、口服、局部、部位、注射、输注、连续输注、局部灌流浸浴靶细胞、经导管、经管饲、在液体组合物(例如脂质体)中、或通过其他方法或本领域普通技术人员已知的前述方法的任意组合来施用(参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, 该文献引入本文作为参考)。

[0097] 给患者施用的本发明组合物的实际剂量可以通过身体和生理因素确定,所述因素为例如体重、病症的严重性、所治疗疾病的类型、先前或共用的治疗措施、患者的特发病和给药途径。负责给药的医生无论如何都将会确定活性成分在组合物中的浓度和用于个体患者的适当剂量。

[0098] 在某些实施方案中,药物组合物可以包含例如至少约 0.1% 的有机砷化合物。在其他实施方案中,活性化合物可以占单位重量的例如约 2% 至约 75%, 或约 25% 至约 60%, 以及可以从中衍生出的任何范围。在其他非限制性例子中,每次给药的剂量可以包括约 0.1mg/kg/ 体重、0.5mg/kg/ 体重、1mg/kg/ 体重、约 5mg/kg/ 体重、约 10mg/kg/ 体重、约 20mg/kg/ 体重、约 30mg/kg/ 体重、约 40mg/kg/ 体重、约 50mg/kg/ 体重、约 75mg/kg/ 体重、约 100mg/kg/ 体重、约 200mg/kg/ 体重、约 350mg/kg/ 体重、约 500mg/kg/ 体重、约 750mg/kg/ 体重、至约 1000mg/kg/ 体重或更多,以及可以从中衍生出的任何范围。在可以从本文所列的数字中衍生出的范围的非限制性例子中,基于上述数字,可以施用的范围是约 10mg/kg/ 体重至约 100mg/kg/ 体重等。

[0099] 在任何情况下,所述组合物可以包含各种抗氧化剂以阻止一种或多种组分的氧化。此外,通过防腐剂如各种抗细菌剂和抗真菌剂,包括但不限于对羟基苯甲酸酯类(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯)、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞或其组合,可

以预防微生物的作用。

[0100] 可以将所述有机砷剂配制成游离碱、中性或盐形式的组合物。药学上可接受的盐包括与游离羧基形成的盐,其源自无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁;或有机碱如异丙胺、三甲胺、组氨酸或普鲁卡因。

[0101] 在组合物是液体形式的实施方案中,载体可以是溶剂或分散介质,包括但不限于水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、脂质(例如甘油三酯、植物油、脂质体)及其组合。例如通过使用包衣,例如卵磷脂;通过分散在载体如液体多元醇或脂质中以保持需要的粒径;通过使用表面活性剂,例如羟丙基纤维素;或这些方法的组合,可以保持适当的流动性。在许多情况中,优选包括等渗剂,例如糖类、氯化钠或其组合。

[0102] 通过将所需量的适当溶剂中的活性化合物与上面列举的其它成分混合,然后根据需要过滤灭菌来制备无菌可注射的溶液。一般地,通过将各种灭菌的活性成分掺入到包含基本分散介质和/或其他成分的无菌载体中来制备分散体。在用于制备无菌可注射溶液、混悬液或乳剂的无菌粉末情况中,优选的制备方法是真空干燥或冷冻干燥技术,其产生来自先前经过无菌过滤的液体介质中的活性成分和任何其他所需成分的粉末。如果必要,液体介质应当是适当缓冲的,且在用足够的盐水或葡萄糖注射前,液体稀释剂首先要成为等张的。还预期用于直接注射的高度浓缩的组合物的制剂,其中设想使用 DMSO 作为溶剂以产生极快的穿透,将高浓度的活性剂递送到小区域。

[0103] 所述组合物在生产和贮存条件下必须是稳定的,并且避免微生物如细菌和真菌的污染作用。因此,优选组合物的 pH 大于约 5,优选约 5 至约 8,更优选约 5 至约 7。将理解,内毒素污染应当最低程度地保持在安全水平下,例如低于 0.5ng/mg 蛋白质。

[0104] 在具体实施方案中,通过在组合物中使用延迟吸收的试剂如单硬脂酸铝、明胶或其组合,可以实现可注射组合物的延长吸收。

#### [0105] 联合治疗

[0106] 本发明的一个方面是所述有机砷剂可以用于与其他药剂或治疗方法,优选另一种癌症治疗联合使用。所述有机砷剂可以在其它药剂治疗之前或之后的几分钟到几周的间隔范围内施用。在其它药剂和表达组成(expression construct)分别应用于细胞的实施方案中,一般应该保证在每次递送的时间之间不会消耗大量时间,以便所述药剂和表达组成仍然能够对细胞发挥有利的联合作用。例如,在这些情况中,预期可以使具有两种、三种、四种或更多形态的细胞、组织或器官基本上同时接触有机砷剂(即在约 1 分钟以内)。在其他方面,可以在施用有机砷剂之前和/或之后的约 1 分钟,约 5 分钟,约 10 分钟,约 20 分钟,约 30 分钟,约 45 分钟,约 60 分钟,约 2 小时,约 3 小时,约 4 小时,约 5 小时,约 6 小时,约 7 小时,约 8 小时,约 9 小时,约 10 小时,约 11 小时,约 12 小时,约 13 小时,约 14 小时,约 15 小时,约 16 小时,约 17 小时,约 18 小时,约 19 小时,约 20 小时,约 21 小时,约 22 小时,约 23 小时,约 24 小时,约 25 小时,约 26 小时,约 27 小时,约 28 小时,约 29 小时,约 30 小时,约 31 小时,约 32 小时,约 33 小时,约 34 小时,约 35 小时,约 36 小时,约 37 小时,约 38 小时,约 39 小时,约 40 小时,约 41 小时,约 42 小时,约 43 小时,约 44 小时,约 45 小时,约 46 小时,约 47 小时,至约 48 小时或更长的时间内施用一种或多种药剂。在某些其他实施方案中,可以在施用有机砷剂之前和/或之后的约 1 天,约 2 天,约 3 天,约 4 天,约 5 天,约 6 天,约 7 天,约 8 天,约 9 天,约 10 天,约 11 天,约 12 天,约 13 天,约 14 天,约 15 天,约 16

天,约 17 天,约 18 天,约 19 天,约 20 天,至约 21 天内施用药剂。在一些情况中,可能需要充分延长治疗时间,但是,在各次施用之间可以间隔数周(例如约 1 周,约 2 周,约 3 周,约 4 周,约 5 周,约 6 周,约 7 周或约 8 周或更长时间)。

[0107] 可以使用各种组合,所述有机砷剂是“A”,且可以作为任何其他治疗剂的第二试剂是“B”:

[0108] A/B/AB/A/BB/B/AA/A/BA/B/BB/A/AA/B/B/BB/A/B/B

[0109] B/B/B/AB/B/A/BA/A/B/BA/B/A/BA/B/B/AB/B/A/A

[0110] B/A/B/AB/A/A/BA/A/A/BB/A/A/AA/B/A/AA/A/B/A

[0111] 给患者施用本发明的治疗组合物应当遵循施用化学疗法的一般方案,如果有的话,还要考虑毒性。预期可以按需要重复治疗周期。还预期可以将各种标准疗法或辅助癌症疗法,以及外科干预与所述砷剂药剂联合使用。这些疗法包括但不限于化疗、放疗、免疫疗法、基因疗法和手术。下面的部分描述了一些辅助的癌症疗法。

#### [0112] 化疗

[0113] 癌症疗法还包括基于化学和放射治疗的各种联合疗法。联合化疗药包括例如:顺铂(CDDP)、卡铂、丙卡巴肼、氮芥、环磷酰胺、喜树碱、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、硝基脲、放线菌素 D、柔红霉素、多柔比星、博来霉素、plicomycin、丝裂霉素、依托泊苷(VP16)、他莫昔芬、雷洛昔芬、雌激素受体结合剂、紫杉醇、吉西他滨、诺维本、法呢基-蛋白质转移酶抑制剂、顺铂(transplatinum)、5-氟尿嘧啶、长春新碱、长春碱和甲氨蝶呤,或上述物质的任意类似物或衍生变体。

#### [0114] 放疗

[0115] 导致 DNA 损伤和已经被广泛使用的其他因素包括通常已知的  $\gamma$ -射线、X-射线、和/或将放射性同位素直接递送到肿瘤细胞。还预期其他形式的 DNA 损伤因素,例如微波和 UV-照射。最可能的是,所有这些因素均在 DNA、DNA 前体、DNA 的复制和修复、以及染色体的装配和维持方面引起广泛的损害。X-射线的剂量范围从长期(3-4 周)使用的每日剂量 50-200 伦琴到单剂量的 2000-6000 伦琴。放射性同位素的剂量范围可以在宽范围变化,且取决于同位素的半衰期、所发射的辐射的强度和类型以及肿瘤细胞的吸收。当用于细胞时,在本文中使用的术语“接触”和“暴露”描述了下列过程:将治疗性组成和化疗或放疗试剂递送到靶细胞或将其直接与靶细胞并置。为了实现细胞的杀灭或停滞,以有效杀死细胞或阻止其分裂的组合量将这两种试剂递送到细胞上。

#### [0116] 免疫疗法

[0117] 免疫疗法通常依靠使用免疫效应细胞和分子以靶向和破坏癌细胞。所述免疫效应子可以是例如对肿瘤细胞表面的一些标记物具有特异性的抗体。所述抗体可以单独作为治疗的效应子,或者它可以补充其他细胞以确实实现细胞杀灭。所述抗体也可以与药物或毒素(化疗药、放射核苷酸、蓖麻毒蛋白 A 链、霍乱毒素、百日咳毒素等)缀合,并仅作为靶向试剂。或者,所述效应子可以是载有表面分子的淋巴细胞,所述表面分子直接或间接地与肿瘤细胞靶相互作用。各种效应细胞包括细胞毒性 T 细胞和 NK 细胞。

[0118] 因此,免疫疗法可以用作联合疗法的一部分与基因疗法相结合。联合疗法的一般方法将在下文讨论。通常,肿瘤细胞必须携带若干标记物,所述标记物负责进行靶向,即不存在于大多数其他细胞中。存在许多肿瘤标记物,且其中的任何一个都可以适于本发明的

靶向作用。普通的肿瘤标记物包括癌胚抗原、前列腺特异性抗原、泌尿肿瘤相关的抗原、胎儿抗原、酪氨酸酶 (p97)、gp68、TAG-72、HMFG、Sialyl Lewis 抗原、MucA、MucB、PLAP、雌激素受体、层粘连蛋白受体、erbB 和 p155。

#### [0119] 基因疗法

[0120] 在另一个实施方案中,第二种治疗是次级基因疗法,其中治疗性的多核苷酸在第一治疗剂施用之前、之后或与其同时施用。与编码基因产物的载体结合治疗性药剂的递送将对靶组织产生联合的抗过度增殖作用。

#### [0121] 手术

[0122] 约 60% 癌症患者将经受一些类型的外科手术,包括预防性、诊断性或分期性、治愈性和姑息性手术。治愈性手术是一种癌症治疗,可以与其他疗法联合使用,例如本发明的治疗、化疗、放疗、激素疗法、基因疗法、免疫疗法和 / 或替代疗法。治愈性手术包括切除术,其中物理除去、切除和 / 或破坏全部或部分癌性组织。肿瘤切除术指物理除去至少一部分肿瘤。除了肿瘤切除术,手术治疗包括激光手术、冷冻外科手术、电外科和用显微镜控制的手术 (Mohs' 手术)。还预期本发明可以与浅表癌症、初期癌或偶然量的正常组织的去除联合使用。

#### [0123] 实施例

[0124] 包括下列实施例以证明本发明的优选实施方案。本领域技术人员应当理解,在下列实施例中所公开的技术表示本发明人发现的技术在本发明的实践中运行良好,因此,可以认为构成了实施本发明的优选方式。但是,根据本发明公开的内容,本领域技术人员将理解,可以对所公开的具体实施方案做出许多改变,并仍然将获得相似或类似的结果而不脱离本发明的精神和范围。

#### [0125] 实施例 1

##### [0126] 16-(二甲胂基)硫代十六烷酸的合成

[0127] 滴加二甲基氯胂 (0.0033mol, 0.046g), 然后滴加三乙胺 (0.4g), 处理 16- 巯基十六烷酸 (0.002mol, 0.576g) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液。将混合物搅拌并回流至少四小时,此时用水将混合物洗涤两次,用硫酸钠干燥。减压除去溶剂,通过柱色谱法纯化剩下的残余物,用乙酸乙酯和石油醚 (1:10v/v) 洗脱,产生期望的产物 ( $IC_{10} < 1 \mu M$ ,  $IC_{50} < 1.5 \mu M$ ,  $IC_{90} < 2.5 \mu M$ , DOX (1  $\mu M$ ) 抑制% = 100%)。

#### [0128] 实施例 2

##### [0129] 11-(二甲胂基)硫代十一烷酸的合成

[0130] 使用上面用于合成 16-(二甲胂基)硫代十六酸的程序,合成 11-(二甲胂基)硫代十一酸 ( $IC_{10} < 1 \mu M$ ,  $IC_{50} < 1.5 \mu M$ ,  $IC_{90} < 2.5 \mu M$ , DOX (1  $\mu M$ ) 抑制% = 100%)。

#### [0131] 实施例 3

##### [0132] 生物学测定

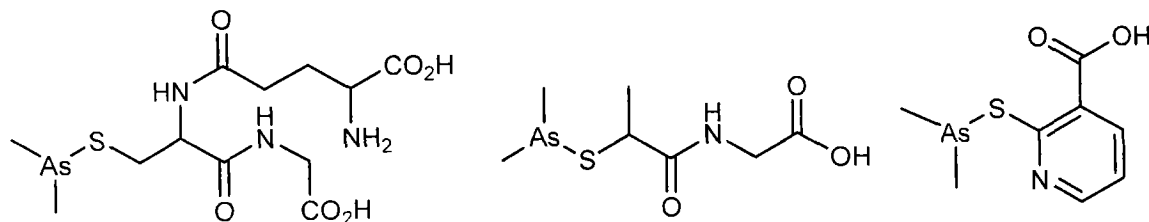
##### [0133] 细胞

[0134] HL-60 细胞系获自 American Type Culture Collection (ATCC; Rockville MD), 并在 37°C 下于 5% CO<sub>2</sub> 加湿培养箱内的 Iscove' s 改良 Dulbecco' s 培养基 (IMDM; ATCC) 中生长,所述培养基补充有 20% 胎牛血清 (FBS; Atlanta Biologicals, Lawrenceville, GA) 和 2mM L- 谷氨酰胺 (Mediatech, Herndon, VA), 或称为“完全培养基”。

## [0135] 测试化合物

[0136] 所有化合物 (A-F) 作为冻干粉获自 IriSys, Inc. (San Diego, CA)。它们以 10mM 溶于 DMSO 中, 在完全培养基中稀释, 并再用含有 DMSO 的 IMDM 稀释, 从而所有培养物中的最终 DMSO 浓度为 0.2%。使用已知的细胞毒性化合物多柔比星 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) 作为阳性对照。

[0137]

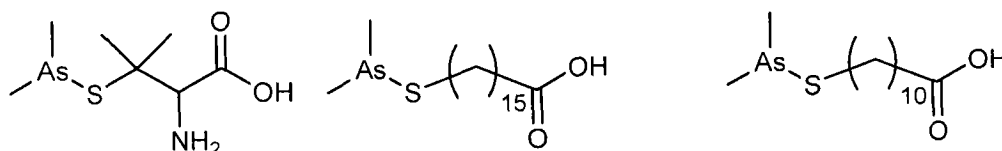


[0138] 化合物 A

化合物 B

化合物 C

[0139]



[0140] 化合物 D

化合物 E

化合物 F

## [0141] 细胞毒性测定

[0142] 使用 96 孔平底微量滴定组织培养板 (Costar, Cambridge, MA) 进行测定。在 8 个孔内重复培养; 每个孔含有  $1 \times 10^4$  个细胞。在细胞铺板一天后, 用培养基或测试化合物向孔给药。各孔的最终体积为 200  $\mu$ L。在一个板上测试各种化合物; 在每个平板上使用多柔比星作为阳性对照。孔或者只包含完全培养基 (无细胞; 背景), 或者包含细胞加培养基 (100% 对照), 1  $\mu$ M 至 78.1 nM (作为 2 倍稀释物运行)。将平板在 37°C 的 5%  $\text{CO}_2$  加湿培养箱中放置三天。通过在温育的最后 18 个小时用 1  $\mu$  Ci  $^3\text{H}$ -TdR 对孔进行脉冲, 在 Brandel 96 孔细胞收获器 (Gaithersburg, MD) 上收获平板, 并在 Wallac 1450 Microbeta TriLux 闪烁计数器 (Turku, Finland) 上测量过滤器配件上的放射活性, 通过氘化胸苷 ( $^3\text{H}$ -TdR) 的摄取测量增殖。通过将用测试化合物处理的细胞的结果与对照细胞 (仅用完全培养基处理的细胞; 对照的 100%) 的结果相比, 确定测试化合物的作用。

## [0143] 等价物

[0144] 本领域技术人员将意识到, 或者能够用不超过常规的试验即可确认本文所述的化合物和其使用方法的众多等价物。认为这些等价物也在本发明的范围内, 且并被随后的权利要求所覆盖。本领域技术人员还将意识到, 本文所述的实施方案的所有组合都在本发明的范围内。上面引用的所有参考文献和出版物引入本文作为参考。

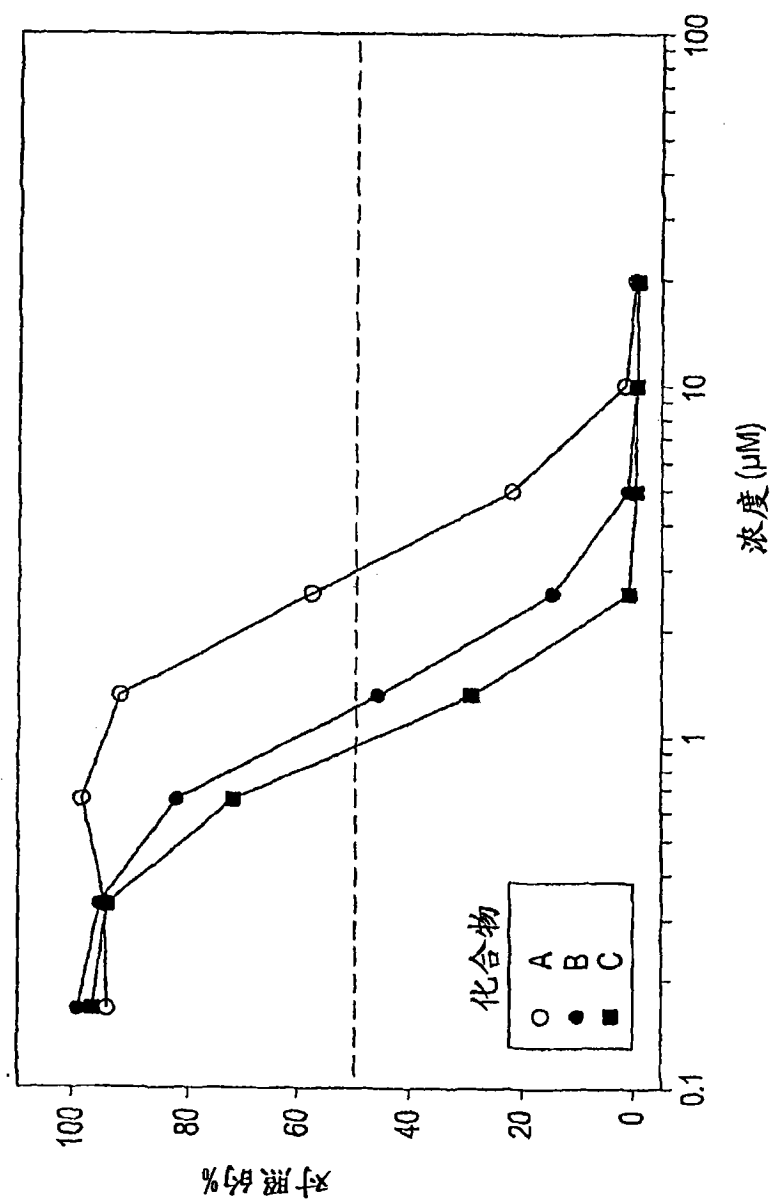


图1

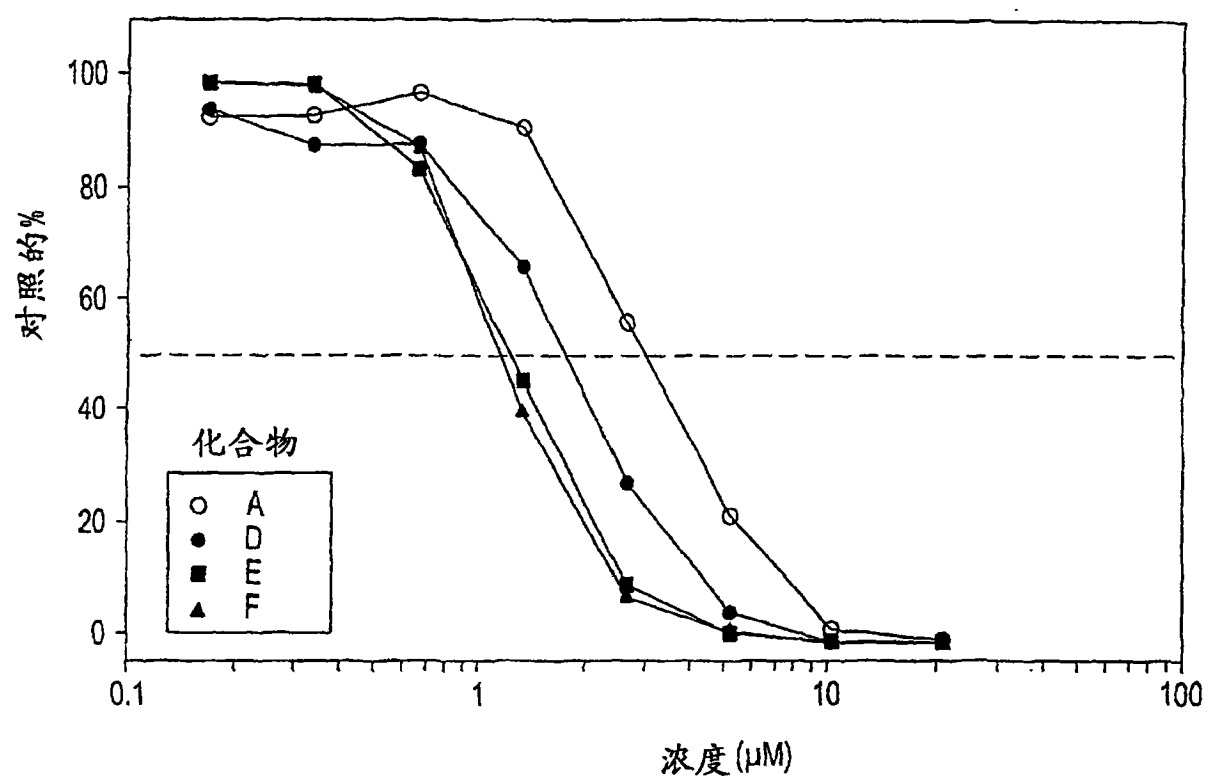


图2