



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0058818
(43) 공개일자 2011년06월01일

(51) Int. Cl.
A61K 31/285 (2006.01) A61K 31/455 (2006.01)
A61K 38/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7006250
(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년08월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2011년03월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/053858
(87) 국제공개번호 WO 2010/021928
국제공개일자 2010년02월25일
(30) 우선권주장
61/189,511 2008년08월20일 미국(US)

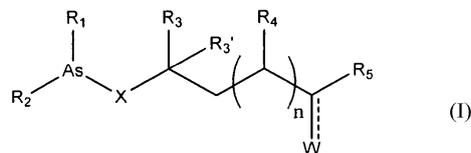
(71) 출원인
지오팜 온콜로지 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02129 보스턴 네이비 야드 플라자 패리스 빌딩 # 34 원 퍼스트 애비뉴
(72) 발명자
슈와르츠, 브라이언, 에릭
미국 06525 코네티컷주 우드브릿지 옥토버 힐 로드 18
르위스, 조나단
미국 06824 코네티컷주 패어필드 패어필드 비치 로드 1522
코마르니츠키, 필립, 비.
미국 02467 매사추세츠주 체스트넛 힐 엘리엇 스트리트 175
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 암 치료를 위한 유기 비소 화합물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 구조를 갖는 유기 비소 화합물을 투여하는 것을 포함하는 비-호지킨성 및 호지킨성 림프종으로부터 선택된 림프종 치료 방법을 개시하며,

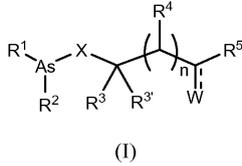


이때 X는 S 또는 Se이고 R₁ 및 R₂는 독립적으로 C₁₋₃₀알킬이며 (R₃, R_{3'}, R₄, R₅, W and "n"은 제1항에서 정의된 바와 같음), 특히 상기 화합물은 S-디메틸아르시노글루타티온, N-(2-S-디메틸아르시토티오프로피오닐)글리신, 2-아미노-3-(디메틸아르시노)티오-3-메틸부탄산, S-디메틸아르시노-티오숙신산 또는 S-디프로필아르시노-1-티오글리세롤이다.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 비-호지킨성 및 호지킨성 림프종으로부터 선택된 림프종 치료 방법.



(이때,

X는 S 또는 Se이고;

W는 O, S, 또는 (R)(R)이며, 이때 R은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C₁₋₂알킬이고;

n은 0 내지 20의 정수이고;

R¹ 및 R²는 독립적으로 C₁₋₃₀알킬이고;

R³는 -H, C₁₋₁₀알킬, 또는 C₀₋₆알킬-COOR⁶ 이고;

R^{3'}는 H, 아미노, 시아노, 할로젠, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 카르복실, C₁₋₁₀알킬, C₁₋₁₀알케닐, 또는 C₁₋₁₀알키닐이고;

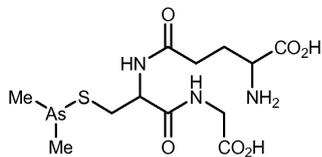
R⁴는 -OH, -H, -CH₃, 아미노, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, -OC(O)아릴, 또는 글루타민 치환기이고;

R⁵는 -OH, 시아노, C₁₋₁₀알콕시, 아미노, O-아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, -OC(O)아릴, 또는 글리신 치환기이고;

R⁶는 H 또는 C₁₋₁₀알킬임)

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이



인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 림프종이 비-호지킨성 림프종인 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 림프종이 호지킨성 림프종인 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 림프종이 말초 T세포 림프종 (PTCL), 미만성 대세포 B 림프종, 변연부

림프종, 및 호지킨성 결절 경화증으로부터 선택되는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 정맥내로 투여되는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 투여량이 200 내지 420 mg/m²인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 화합물의 투여량이 300 mg/m²인 방법.

청구항 9

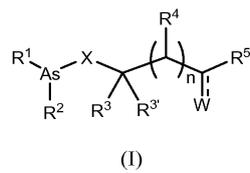
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 매 4주마다 5일 동안 매일 투여되는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 화합물이 매 4주마다 5일 연속으로 매일 투여되는 방법.

청구항 11

비-호지킨성 및 호지킨성 림프종으로부터 선택되는 림프종의 치료를 위한 약제의 제조에서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.



(이때,

X는 S 또는 Se이고;

W는 O, S, 또는 (R)(R)이며, 이때 R은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C₁₋₂알킬이고;

n은 0 내지 20의 정수이고;

R¹ 및 R²는 독립적으로 C₁₋₃₀알킬이고;

R³는 -H, C₁₋₁₀알킬, 또는 C₀₋₆알킬-COOR⁶이고;

R^{3'}는 H, 아미노, 시아노, 할로젠, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 카르복실, C₁₋₁₀알킬, C₁₋₁₀알케닐, 또는 C₁₋₁₀알키닐이고;

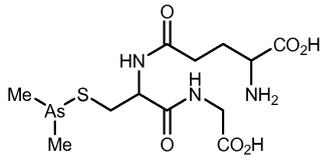
R⁴는 -OH, -H, -CH₃, 아미노, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, -OC(O)아릴, 또는 글루타민 치환기이고;

R⁵는 -OH, 시아노, C₁₋₁₀알콕시, 아미노, O-아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, -OC(O)아릴, 또는 글리신 치환기이고;

R⁶는 H 또는 C₁₋₁₀알킬임)

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 화합물이



인 용도.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 림프종이 비-호지킨성 림프종인 용도.

청구항 14

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 림프종이 호지킨성 림프종인 용도.

청구항 15

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 림프종이 말초 T세포 림프종 (PTCL), 미만성 대세포 B 림프종, 변연부 림프종, 및 호지킨성 결절 경화증으로부터 선택되는 용도.

청구항 16

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 정맥내로 투여되는 용도.

청구항 17

제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 투여량이 200 내지 420 mg/m²인 용도.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 화합물의 투여량이 300 mg/m²인 용도.

청구항 19

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 매 4주마다 5일 동안 매일 투여되는 용도.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 화합물이 매 4주마다 5일 연속으로 매일 투여되는 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 미국 가출원 제61/189,511호(2008년 8월 20일 출원)의 우선권을 주장하며, 전 개시가 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0002] 본 발명은 일반적으로 항암 요법 분야에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 백혈병 및 고형 종양과 같은 암을 치료하는데 사용되는 유기 비소 화합물 및 방법을 제공한다.

배경기술

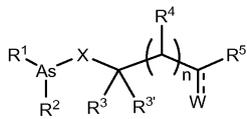
[0003] 백혈병 요법의 향상에도 불구하고, 대부분의 성인 백혈병 환자들은 여전히 질병의 진행으로 인해 사망한다. 무기 화합물인 삼산화비소가 재발성 또는 난치성 급성 전골수세포성 백혈병(APL) 환자의 치료에 괜찮다고 인정되

어 왔고, 다른 유형의 백혈병에 대한 요법으로써 평가되어오고 있다. 그러나, 중국으로부터의 예비 데이터 및 미국에서의 최근 발견은, 삼산화비소가 다른 혈액암에도 기능한다는 것을 제시한다. 따라서, 현재 많은 유형의 백혈병에서 항백혈병제로써의 삼산화비소의 활성이 조사되고 있다. 비록 조사되고 있는 일부 유형의 백혈병의 응답률 측면에서 결과가 호의적으로 보이나, 삼산화비소의 전신성 독성이 문제이다 (Soignet et al, 1999; Wierniket al., 1999; Geissler et al, 1999; Rousselot et al, 1999).

[0004] 인간에게 사용하기 위해 제조된 유기 비소(OA), 즉 멜라소프롤(melarsoprol)만이 항백혈병 활성을 갖는다고 평가되었다 (W09924029, EP1002537). 불행히도, 이 화합물은 파동편모충증의 치료에 사용되는 농도에서는 백혈병 환자에게 지나치게 유독성이다. 따라서, 삼산화비소와 활성이 유사하거나 더 크고, 독성은 더 낮은, 혈액암 및 일반적인 암의 치료에 사용될 수 있는 비소 유도체의 발견에 대한 요구가 있다.

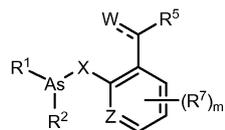
발명의 내용

[0005] 본 발명은 항암 특성을 갖는 유기 비소 화합물을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



(I)

- [0006] 이때,
- [0007] X는 S 또는 Se이고;
- [0008] W는 O, S, 또는 (R)(R)이며, 이때 R은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C₁₋₂알킬이고;
- [0009] n은 0 내지 20의 정수이고;
- [0010] R¹ 및 R²는 독립적으로 C₁₋₃₀알킬이고;
- [0011] R³는 -H, C₁₋₁₀알킬, 또는 C₀₋₆알킬-COOR⁶이고;
- [0012] R^{3'}는 H, 아미노, 시아노, 할로젠, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 카르복실, C₁₋₁₀알킬, C₁₋₁₀알케닐, 또는 C₁₋₁₀알키닐이며, 바람직하게는 H이고;
- [0013] R⁴는 -OH, -H, -CH₃, 아미노, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, -OC(O)아릴, 또는 글루타민 치환기이고;
- [0014] R⁵는 -OH, 시아노, C₁₋₁₀알콕시, 아미노, O-아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, -OC(O)아릴, 또는 글리신 치환기이고;
- [0015] R⁶는 H 또는 C₁₋₁₀알킬이다.
- [0016] 특정 실시양태에서, 유기 비소제는 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물이다.



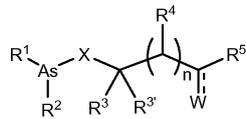
(II)

- [0017] 이때,
- [0018] X는 S 또는 Se이며, 바람직하게는 S이고;

- [0021] W는 O, S, 또는 (R)(R)이며, 이때 R은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C₁₋₂알킬이며, 바람직하게는 O이고;
- [0022] Z은 CH 또는 N이며, 바람직하게는 N이고;
- [0023] R¹ 및 R²는 독립적으로 C₁₋₁₀알킬이며, 바람직하게는 R¹ 및 R²는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택되고;
- [0024] R⁵는 -OH, 시아노, C₁₋₁₀알콕시, 아미노, 0-아랄킬, 0-아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, -OC(O)아릴, 또는 글리신 치환기이며, 바람직하게는 OH이고;
- [0025] R⁶는 H 또는 C₁₋₁₀알킬이고;
- [0026] R⁷은 할로젠, -OH, C₀₋₆알킬-COOR⁶, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 아미노, 아미도, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고;
- [0027] m은 0 내지 4의 정수이며, 바람직하게는 0이다.
- [0028] 본 발명의 다른 주제, 특성, 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 더욱 명확해질 것이다. 그러나, 본 발명의 사상 및 범위 이내에서 다양한 변화와 변형이 하기 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이므로, 하기 상세한 설명 및 구체적인 실시예들은 본 발명의 바람직한 실시양태를 제시하고 있으나, 단지 예시로써 주어진 것이라는 점이 이해되어야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0029] 본 발명은 다수의 유기 비소 화합물을 제공한다.
- [0030] 특정 실시양태에서, 본 발명의 유기 비소제는 화학식 (I) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 구조를 갖는다.

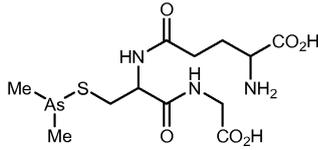


(I)

- [0031] 이때,
- [0032] X는 S 또는 Se이며, 바람직하게는 S이고;
- [0033] W는 O, S, 또는 (R)(R)이며, 이때 R은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C₁₋₂알킬이며, 바람직하게는 O 또는 (R)(R)이고;
- [0034] n은 0 내지 20의 정수이고;
- [0035] R¹ 및 R²는 독립적으로 C₁₋₃₀알킬이고;
- [0036] R³는 -H, C₁₋₁₀알킬, 또는 C₀₋₆알킬-COOR⁶이고;
- [0037] R^{3'}는 H, 아미노, 시아노, 할로젠, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 카르복실, C₁₋₁₀알킬, C₁₋₁₀알케닐, 또는 C₁₋₁₀알키닐이며, 바람직하게는 H이고;
- [0038] R⁴는 -OH, -H, -CH₃, 아미노, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, -OC(O)아릴, 또는 글루타민 치환기이고;
- [0039] R⁵는 -OH, 시아노, C₁₋₁₀알콕시, 아미노, 0-아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, -OC(O)아릴, 또는 글리신 치환기이고;
- [0040] R⁶는 H 또는 C₁₋₁₀알킬이며, 바람직하게는 H이다.

- [0042] 특정 실시양태에서, W는 (R)(R)이고 R은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C₁₋₂알킬이다. 그러한 특정 실시양태에서, R은 각각의 경우 H이다.
- [0043] 특정 실시양태에서, n은 0 또는 1이며, 바람직하게는 1이다. 특정 실시양태에서, n은 2 내지 20의 정수이며, 바람직하게는 5 내지 20 또는 9 내지 14의 정수이다.
- [0044] 특정 실시양태에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 C₁₁₋₃₀알킬이며, 바람직하게는 C₁₂₋₂₈알킬, C₁₃₋₂₅알킬, C₁₄₋₂₂알킬, 또는 심지어는 C₁₅₋₂₀알킬이다.
- [0045] 특정 실시양태에서, R¹ 및 R²는 C₁₋₁₀알킬이며, 바람직하게는 R¹ 및 R²는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다.
- [0046] 특정 실시양태에서, R³는 -H 또는 C₀₋₆알킬-COOR⁶이다. 그러한 특정 실시양태에서, R³는 -COOR⁶, -CH₂COOR⁶, -CH₂CH₂COOR⁶, -CH(CH₃)COOR⁶, -CH(CH₂CH₃)COOR⁶, 또는 -CH₂CH₂CH₂COOR⁶로부터 선택되며, 이때 R⁶는 C₁₋₁₀알킬이다.
- [0047] 특정 실시양태에서, R³는 C₁₋₁₀알킬이다. 그러한 특정 바람직한 실시양태에서, R³는 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택되며, 바람직하게는 메틸이다.
- [0048] 특정 실시양태에서, R^{3'}는 아미노, 시아노, 할로젠, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 카르복실, C₁₋₁₀알킬, C₁₋₁₀알케닐, 및 C₁₋₁₀알키닐로부터 선택된다. 그러한 바람직한 실시양태에서, R^{3'}는 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 카르복실, C₁₋₁₀알케닐, 및 C₁₋₁₀알키닐로부터 선택된다.
- [0049] 특정 실시양태에서, R⁴는 -OH, -H, -CH₃, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, 및 -OC(O)아릴로부터 선택된다. 그러한 특정 실시양태에서, R⁴는 -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, 및 -OC(O)아릴로부터 선택된다.
- [0050] 특정 실시양태에서, R⁴는 아미노이다. 그러한 특정 실시양태에서, R⁴는 NH₂이다.
- [0051] 특정 실시양태에서, R⁴는 글루타민 치환기이다.
- [0052] 특정 실시양태에서, R⁵는 시아노, C₁₋₁₀알콕시, 아미노, O-아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, 및 -OC(O)아릴로부터 선택된다.
- [0053] 특정 실시양태에서, X는 S이고, W는 (R)(R)이며, 이때 R은 각각의 경우 H이고, n은 1이고, R¹ 및 R²는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택되며, R³ 및 R^{3'}는 H이고, R⁴는 OH, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, 및 -OC(O)아릴로부터 선택되고, R⁵는 OH, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, 및 -OC(O)아릴로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R¹ 및 R²는 동일하고 함께 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다.
- [0054] 특정 실시양태에서, X는 S이고, W는 O이며, n은 1이고, R¹ 및 R²는 모두 메틸이고, R³는 H 및 COOR⁶로부터 선택되고, R^{3'}는 H이고, R⁴는 H 및 글루타민 치환기로부터 선택되고, R⁵는 OH 및 글리신 치환체로부터 선택된다. 그러한 특정 실시양태에서, R³는 COOR⁶이고, R⁴는 H이고, R⁵는 OH이고, R⁶는 H이다.

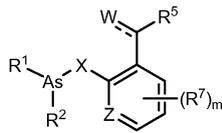
[0066] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0067]

[0068] 만약 키랄 중심이 존재한다면, 모든 형태의 이성질체가 본 발명의 범위 이내이다. 입체화학을 고려한다면, 확실한 입체화학을 결정하기 위해 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 법칙을 따른다. 이 법칙은 예를 들어, 문헌[Organic Chemistry, Fox and Whitesell; Jones and Bartlett Publishers, Boston, MA (1994); Section 5-6, pp 177-178]에 기재되어 있으며, 상기 섹션은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0069] 특정 실시양태에서, 유기 비소제는 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물이다.



(II)

[0070]

[0071] 이때,

[0072] X는 S 또는 Se이며, 바람직하게는 S이고;

[0073] W는 O, S, 또는 (R)(R)이며, 이때 R은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C₁₋₂알킬이며, 바람직하게는 O이고;

[0074] Z은 CH 또는 N이고;

[0075] R¹ 및 R²는 독립적으로 C₁₋₁₀알킬이며, 바람직하게는 R¹ 및 R²는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택되고;

[0076] R⁵는 -OH, 시아노, C₁₋₁₀알콕시, 아미노, 0-아랄킬, 0-아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, -OC(O)아릴, 또는 글리신 치환기이며, 바람직하게는 OH이고;

[0077] R⁶는 H 또는 C₁₋₁₀알킬이고;

[0078] R⁷은 할로겐, -OH, C₀₋₆알킬-COOR⁶, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 아미노, 아미도, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고;

[0079] m은 0 내지 4의 정수이며, 바람직하게는 0이다.

[0080] 특정 실시양태에서, W는 (R)(R)이고 R은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C₁₋₂알킬이다. 그러한 특정 실시양태에서, R은 각각의 경우 H이다.

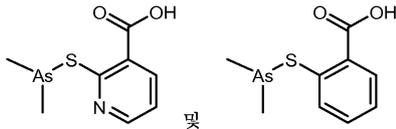
[0081] 특정 실시양태에서, R⁵는 시아노, C₁₋₁₀알콕시, 아미노, 0-아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, 및 -OC(O)아릴로부터 선택된다.

[0082] 특정 실시양태에서, X는 S이고, W는 O이며, R¹ 및 R²는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필로부터 선택되고, R⁵는 OH이다. 그러한 특정 실시양태에서, R¹ 및 R²는 동일하고 함께 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필로부터 선택된다. 그러한 특정 실시양태에서, R¹ 및 R²는 모두 메틸이다.

[0083] 특정 실시양태에서, Z는 N이다.

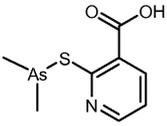
[0084] 특정 실시양태에서, Z는 CH이다.

[0085] 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화합물로부터 선택된다.



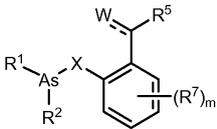
[0086]

[0087] 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화합물이다.



[0088]

[0089] 다른 실시양태에서, 유기 비소제는 화학식 (III)의 구조를 갖는 화합물이다.



(III)

[0090]

[0091] 이때, X는 S 또는 Se이며, 바람직하게는 S이고;

[0092] W는 O, S, 또는 (R)(R)이며, 이때 R은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C₁₋₂알킬이며, 바람직하게는 O이고;

[0093] R¹ 및 R²는 독립적으로 C₁₋₁₀알킬이며, 바람직하게는 R¹ 및 R²는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택되고;

[0094] R⁵는 -OH, 시아노, C₁₋₁₀알콕시, 아미노, 0-아랄킬, 0-아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬, -OC(O)아릴, 또는 글리신 치환기이며, 바람직하게는 OH이고;

[0095] R⁶는 H 또는 C₁₋₁₀알킬이고;

[0096] R⁷은 할로젠, -OH, C₀₋₆알킬-COOR⁶, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 아미노, 아미도, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고;

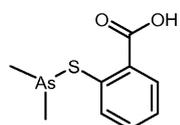
[0097] m은 0 내지 4의 정수이며, 바람직하게는 0이다.

[0098] 특정 실시양태에서, W는 (R)(R)이고 R은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C₁₋₂알킬이다. 그러한 특정 실시양태에서, R은 각각의 경우 H이다.

[0099] 특정 실시양태에서, R⁵는 시아노, C₁₋₁₀알콕시, 아미노, 0-아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀아랄킬, -OC(O)C₁₋₁₀알킬 및 -OC(O)아릴로부터 선택된다.

[0100] 특정 실시양태에서, X는 S이고, W는 O이며, R¹ 및 R²는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택되고, R⁵는 OH이다. 그러한 특정 실시양태에서, R¹ 및 R²는 동일하고 함께 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다. 그러한 특정 실시양태에서, R¹ 및 R²는 모두 메틸이다.

[0101] 특정 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 구조를 갖는다.



[0102]

[0103] 본 발명은 추가로 화학식 (I), 화학식 (II), 또는 화학식 (III), 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약성 허

용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 pH가 약 5 초과인, 바람직하게는 약 5 내지 약 8 범위인, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 7 범위인 수용액이다.

- [0104] 본 발명의 또 다른 양상은 치료상 효과적인 양의 화학식 (I), 화학식 (II), 또는 화학식 (III)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법을 제공한다.
- [0105] 본 발명은 또한 암의 치료를 위한 약제의 제조시 화학식 (I), 화학식 (II), 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 사용에 관한 것이다.
- [0106] 특정 실시양태에서, 암은 고형 종양, 예를 들어, 뇌암, 폐암, 간암, 지라암, 신장암, 림프절암, 소장암, 췌장암, 혈구암, 골암, 결장암, 위암, 유방암, 자궁 내막암, 전립선암, 고환암, 난소암, 중추신경계암, 피부암, 두경부암, 식도암, 또는 골수암, 또는 혈액암, 예를 들어 백혈병, 급성 전골수세포성 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 척수이형성, 골수증식성 질환, 또는 난치성 백혈병으로부터 선택된다. 그러한 특정 실시양태에서, 암은 급성 및 만성 백혈병으로부터 선택된 백혈병이다.
- [0107] 특정 실시양태에서, 암은 비-호지킨성 및 호지킨성 림프종으로부터 선택되는 림프종이다. 특정 실시양태에서, 비-호지킨성 림프종은 말초 T세포 림프종 (PTCL), 미만성 대세포 B 림프종, 및 변연부 림프종으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 호지킨성 림프종은 호지킨성 결절 경화증이다.
- [0108] 따라서, 또 다른 양상에서, 본 발명은 환자에게 화학식 (I), 화학식 (II), 또는 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 조성물 또는 상기 기술된 바와 같은 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암 환자의 치료 방법을 포함한다. 치료적으로 효과적인 양의 화합물은 0.1 내지 1000 mg/kg, 1 내지 500 mg/kg, 또는 10 내지 100 mg/kg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 방법은 조성물을 매일 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다중 투여를 포함할 수 있는 치료 방법이 추가로 고려된다. 방법은 주사와 같은 방법으로 화합물을 매일 투여하는 것을 포함할 수 있다. 명세서에서 개시된 대안적 경로 및 투여 방법이 또한 사용될 수 있고 투여 방식은 주로 암의 유형 및 위치에 의존할 것이다. 특정 실시양태에서, 방법은 하나 이상의 추가의 제제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 추가의 제제는 올-트랜스-레티노산, 9-시스 레티노산, Am-80, 또는 아스코르브산일 수 있다. 다른 보조 암 요법들, 예를 들어 화학 요법, 방사선 요법, 유전자 요법, 호르몬 요법, 및 기술 분야에서 공지된 다른 암 요법들의 사용 또한 본 발명의 방법과 함께 고려된다.
- [0109] 국부적, 전신적, 직접적 투여 및 관류에 의한 투여를 포함하는 다양한 투여 방법이 고려된다. 그러한 방법들은 주사, 경구, 정맥내, 동맥내, 종양내에 의한 투여, 종양성 혈관구조, 복강내, 기관내, 근육내, 내시경, 병변내, 경피, 피하, 국소, 비강, 볼, 점막, 향문, 직장 등으로의 투여를 포함한다.
- [0110] 정의
- [0111] 용어 " C_{x-y} 알킬"은 할로알킬기, 예를 들어 트리플루오로메틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸 등을 포함하는, 사슬 내에 x 내지 y의 탄소를 함유하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬기를 포함하는, 치환된 또는 비치환된 포화 탄화수소기를 의미한다. C_0 알킬은 기가 종결 위치에 있다면 수소, 내부라면 결합을 의미한다. 용어 " C_{2-y} 알케닐" 및 " C_{2-y} 알킬닐"은 상기 기술된 알킬과 길이 및 가능한 치환체가 유사한, 그러나 각각 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 함유하는, 치환된 또는 비치환된 불포화 지방족 기를 의미한다.
- [0112] 용어 " C_{1-6} 알콕시"는 산소가 부착된 C_{1-6} 알킬기를 의미한다. 대표적인 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, tert-부톡시 등을 포함한다. "에테르"는 두 개의 탄화수소가 하나의 산소에 공유 결합한다. 따라서, 알킬이 에테르가 되게 하는 알킬의 치환체는 알콕시이거나 알콕시와 유사하다.
- [0113] 본 명세서에서 사용된 용어 " C_{1-6} 아릴"은 아릴기로 치환된 C_{1-6} 알킬기를 의미한다.
- [0114] 본 명세서에서 사용된 용어 "아릴"은 고리의 각각의 원소가 탄소인 5-, 6-, 및 7-원의 치환된 또는 비치환된, 단일 고리 방향족 기를 포함한다. 용어 "아릴"은 또한 둘 이상의 탄소가 두 개의 인접한 고리에 대해 공통이고, 하나 이상의 고리가 방향족인, 예를 들어 다른 시클릭 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클릴일 수 있는, 둘 이상의 시클릭 고리를 갖는 폴리시클릭 고리 시스템을 포함한다. 아릴기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 페놀, 아닐린 등을 포함한다.
- [0115] 어구 "제약상 허용되는"은 본 명세서에서 타당한 의학적 판단의 범위 이내에서, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용시 적절한, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증이 없는, 합리적인 이득/위험

비에 적합한 그들의 리간드, 물질, 조성물, 및/또는 투여형을 의미하는 것으로 사용된다.

- [0116] 용어 "예방하는"은 기술로 인정된 것이고, 병태, 예를 들어 국부적 재발 (예를 들어, 통증), 암과 같은 질병, 심장 기능 상실과 같은 복합 증상 또는 임의의 다른 의학적 병태와 연관되어 사용시 당업계에서 잘 이해될 것이고 조성물을 받지 않는 대상에 비하여, 대상의 의학적 병태의 증상의 빈도를 줄이거나 발병을 지연시키는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 따라서, 암의 예방은 예를 들어 통계적으로 및/또는 임상적으로 유의한 양으로, 예를 들어 치료되지 않은 대조 집단에 비해 예방 치료를 받는 환자 집단에서 검출 가능한 암의 성장 수를 감소시키는 것, 및/또는 치료되지 않은 대조 집단에 비해 치료된 집단에서 검출 가능한 암 성장의 출현을 지연시키는 것을 포함한다. 감염의 예방은 예를 들어, 치료되지 않은 대조 집단에 비해 치료된 집단에서 감염의 진단 수를 줄이는 것, 및/또는 치료되지 않은 대조 집단에 비해 치료된 집단에서 감염 증상의 발병을 지연시키는 것을 포함한다. 통증의 예방은 예를 들어, 치료되지 않은 대조 집단에 비해 치료된 집단에서 대상이 경험하는 통증 감각의 정도를 줄이는 것, 또는 다르게는 통증 감각을 지연시키는 것을 포함한다.
- [0117] 용어 "예방적(prophylactic) 또는 요법적(therapeutic)" 치료는 기술로 인정된 것이고 하나 이상의 본 조성물을 호스트에게 투여하는 것을 포함한다. 만약 원하지 않는 병태(예를 들어, 호스트 동물의 질병 또는 다른 원하지 않는 상태)의 임상적 소견보다 먼저 투여된다면, 그 치료는 예방적이고 (즉, 원하지 않는 병태의 진행에 대항하여 호스트를 보호하는 것이고), 반면 원하지 않는 병태의 소견 뒤 투여된다면, 그 치료는 요법적이다 (즉, 원하지 않는 병태 또는 그의 부작용의 존재를 경감시키거나, 개선시키거나, 또는 안정화시키려는 의도임).
- [0118] 용어 "치환된"은 주쇄의 하나 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환체를 갖는 잔기를 의미한다. "치환" 또는 "~로 치환된"은 그러한 치환이 치환된 원자 및 치환체의 허용된 원자가에 부합되고, 그러한 치환이 안정한, 예를 들어, 재배열, 시클릭화, 제거 등과 같은 것에 의한 변형을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 야기한다는 내포된 조건을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용되는 치환체를 포함하는 것으로 고려된다. 광범위한 양상에서, 허용되는 치환체는 유기 화합물의 비시클릭 및 시클릭, 분지형 및 비분지형, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭, 방향족 및 비방향족 치환체를 포함한다. 허용되는 치환체는 하나 이상일 수 있고, 적절한 유기 화합물과 동일하거나 다를 수 있다. 본 발명의 목적상, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환체 및/또는 헤테로원자의 원자를 만족시키는 본 명세서에서 개시된 유기 화합물의 임의의 허용되는 치환체를 가질 수 있다. 치환체는 예를 들어, 할로겐, 히드록실, 카르보닐 (예를 들어, 카르복실, 알콕시카르보닐, 포르밀, 또는 아실), 티오카르보닐 (예를 들어, 티오에스테르, 티오아세테이트, 또는 티오포르메이트), 알콕시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 술포히드릴, 알킬티오, 술페이트, 술포네이트, 술포모일, 술포아미도, 술포닐, 헤테로시클릴, 아랄킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기를 포함할 수 있다. 당업자들은 탄화수소 사슬 상에 치환된 잔기가 적절하다면, 그들 자체도 치환될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0119] 본 치료 방법에 관한 화합물의 "치료적으로 효과적인 양"은 (포유류, 바람직하게는 인간에게) 바람직한 투여 식이요법의 일부로써 투여시, 예를 들어 임의의 의료상 치료에 적용되는 합리적인 이득/위험 비에서, 치료될 장애 또는 병태에 또는 미용상 목적에 적합한 임상적으로 허용되는 표준에 따른 증상을 경감시키거나, 병태를 개선시키거나, 질병 병태의 발병을 늦추는, 제조된 화합물(들)의 양을 의미한다.
- [0120] 본 명세서에서 사용되는, 용어 "식이요법"은 암의 치료를 위한 하나 이상의 치료제의 미리 결정된 스케줄이다. 따라서, 치료제"만" 투여될 때, 식이요법은 암의 치료를 위한 또 다른 치료제의 사용은 포함하지 않는다.
- [0121] 특정 실시양태에서, 화합물은 매 4주마다 5일 동안 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물은 매 4주마다 5일 동안, 바람직하게는 5일 연속으로 매일 하루에 한번 투여된다. 특정 대안적 실시양태에서, 화합물은 3주 동안 일주일에 이를 투여되고, 그 뒤 한주 쉰다. 그러한 특정 실시양태에서, 화합물은 3주 동안 일주일에 이를 연속으로 또는 이를 비연속적으로 (예를 들어, 투여 사이에 하루, 이를, 3일 또는 심지어는 4일 쉼) 투여되고, 그 뒤 한주 쉰다. 특정 실시양태에서, 이러한 프로토콜은 무기한으로 반복될 수 있다.
- [0122] 특정 실시양태에서, 그러한 투여형은 정맥내 투여에 의한다. 특정 대안적 실시양태에서, 그러한 투여형은 경구 투여에 의한다. 그러한 특정 실시양태에서, 화합물은 약 200 내지 420 mg/m² 또는 약 250 내지 350 mg/m²의 투여량으로 정맥내 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물은 약 200, 약 250, 약 300, 약 350, 약 400, 또는 심지어는 약 420 mg/m²의 투여량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물은 300 내지 약 700 mg 또는 약 400 내지 약 600 mg의 총 일일 투여량으로 경구 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물은 300, 약 400, 약 500, 약 600, 또는 심지어는 약 700 mg의 총 일일 투여량으로 투여된다.

- [0123] 본 명세서에서 사용된, 용어 "치료되는" 또는 "치료"는 증상, 임상적 징후, 및 병태의 근본적인 병상을 역전, 감소, 또는 정지시켜 대상의 병태를 호전시키거나 안정화시키는 것을 포함한다.
- [0124] 무기 대 유기 비소제의 독성
- [0125] 삼산화비소의 사용은 독성에 의해 제한된다. 한편, OA는 훨씬 덜 유독성이어서, 체내에서 무기 비소의 OA로의 메틸화가 해독 반응이 되는 것으로 여겨진다. OA 모노메틸아르신산 및 디메틸아르신산은 무기 비소의 1차 대사 산물이다 (휴스 등, 1998). 삼산화비소를 포함하는 무기 비소제는 심혈관계, 위장관, 신장, 피부, 신경계, 및 혈액을 포함하는 많은 장기에 다양한 영향을 미친다. 무기 비소제는 특히 간에 유독성이어서, 침윤, 중심 괴사, 및 경화를 야기한다 (IARC, 1980; ACGIH, 1991; 벨리스 등, 1994; 고이어 등, 1996). 현재 무기 비소 화합물이 인간에 있어서 피부 및 폐 발암 물질이라는 충분한 증거가 있다 (고이어 등, 1996).
- [0126] 주어진 비소제의 독성은 신체로부터의 제거 속도(rate of clearance) 및 조직 축적의 정도와 관련된다 (벨리스 등, 1994). 일반적으로, 독성은 하기 순서로 증가한다: 유기 비소제 < As^{5+} < As^{3+} (삼산화비소 포함) < 아르신. 무기 비소제와는 달리, OA로 인한 독성의 사망 또는 심각한 경우가 문헌에 보고된 바 없다. 따라서, 포유류에서 무기 비소의 메틸화는 메틸화 OA의 낮은 독성 및 그들의 빠른 배출 및 낮은 정체성 때문에 해독 메커니즘으로 고려되어 왔다 (벨리스 등, 1994; 고이어 등, 1996). 좋은 예는 삼산화비소를 포함하는 무기 비소에 노출된 뒤 대부분의 포유류에 의해 배설되는 주된 비노기 대사 산물인 유기 화합물 디메틸아르신산이다. 마우스에 대한 체내 독성 연구에서, 삼산화비소의 복강내 투여 후, LD₅₀ (급성 독성으로 인해 동물의 50%가 사망하는 투여량)은 10 mg/kg이었고 (문헌[Investigator's Brochure, 1998]), 디메틸아르신산의 투여 후 LD₅₀은 500 mg/kg이었다 (MSDS, 1998).
- [0127] 암 치료
- [0128] 본 발명의 유기 비소제는 모든 고형 종양 및 모든 혈액암, 예를 들면 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 척수이형성, 또는 골수증식성 질환을 포함하는 다양한 암의 치료에 사용될 수 있다. 유기 비소제는 또한 다른 형태의 치료법으로는 난치성이었던 혈액암을 치료하는 데에 사용될 수 있다.
- [0129] 특정 실시양태에서, 암은 비-호지킨성 및 호지킨성 림프종으로부터 선택되는 림프종이다. 특정 실시양태에서, 비-호지킨성 림프종은 말초 T세포 림프종 (PTCL), 미만성 대세포 B 림프종, 및 변연부 림프종으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 호지킨성 림프종은 호지킨성 결절 경화증이다.
- [0130] 림프종은 림프구--신체를 감염 및 질병으로부터 보호하는 것을 돕는 백혈구 세포--가 비정상적으로 행동하기 시작했을 때 발생하는 혈액암의 일 유형이다. 비정상 림프구는 정상 세포보다 더 빨리 분할될 수 있거나 추정되는 것보다 더 오래 생존할 수 있다. 림프종은 림프절, 지라, 골수, 혈액 또는 다른 기관을 포함하는 신체의 많은 부위에서 성장할 수 있다. 림프종에는 두 가지 주요 유형이 있다: 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종 (NHL).
- [0131] 말초 T-세포 림프종은 성숙한 T-세포 (B-세포 아님)으로 구성된 종양이다. 혈관면역모구 T-세포 림프종 또는 역형성 대세포 림프종과 같은 말초 T-세포 림프종은 림프절에서 발생할 수 있으며, 피하 지방층염 유사 T-세포 림프종, 비성 NK/T-세포 림프종, 또는 장관 T-세포 림프종과 같은 다른 것들은 림프절 외 자리에서 발생할 수 있다.
- [0132] 대세포 림프종은 가장 흔한 유형의 림프종이다. 이러한 암은 위장관, 고환, 갑상선, 피부, 유방, 중추신경계, 또는 뼈를 포함하여, 림프절 내 또는 림프절 외 자리에서 발생할 수 있고, 국부적이거나 전신적일 수 있다 (신체를 통해 퍼짐).
- [0133] 변연부 종양은 무통성 B-세포 림프종이고, 림프절 외부(림프절 외) 또는 림프절 내부(림프절 내) 중 어느 곳에서 발생할 수 있다. 그들은 림프종의 위치에 따라 두 개의 카테고리 나뉜다. 점막층-관련 림프 조직 림프종 (또한 MALT 또는 MALTomas라고 불리움)은 변연부 림프종 형태이고 림프절 외부(예를 들어, 위장관, 눈, 갑상선, 침샘, 폐, 또는 피부)의 위치에 영향을 미친다. 림프절 변연부 B-세포 림프종은 흔하지 않고 종종 단핵구 B-세포 림프종으로 불리운다.
- [0134] 호지킨성 결절 경화증에서, 관여하는 림프절은 정상적인 백혈구 세포와 혼합된 리드-슈테른베르크 세포로 구성되는 부위를 함유한다. 림프절은 종종 현재 결절 경화증(흉터 형성)이라고 불리우는 돌출된 상처 조직을 함유한다. 이 하위 유형은 가장 흔하고, 모든 호지킨성 림프종 경우의 60% 내지 75%를 차지한다.

[0135] **제약 조성물**

[0136] 적어도 하나의 유기 비소제 또는 추가의 활성 성분을 함유하는 제약 조성물의 제조는 본 개시에 비추어 당업자에게 잘 알려져 있을 것이며, 예를 들어 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990]이 있다. 게다가, 동물(예를 들어, 인간) 투여에 있어서, 제조는 생물학적 표준에 대한 FDA 오피스에서 요구하는 불임증, 발열원성, 일반적인 안전성 및 순도 표준을 만족시켜야 한다는 것이 이해될 것이다.

[0137] 본 명세서에서 사용된, "제약상 허용되는 담체"는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 계면활성제, 향산화제, 방부제(예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 방부제, 약물, 약물 안정제, 겔, 결합제, 부형제, 봉해제, 운환제, 감미제, 향미제, 염료, 예를 들어 당업자에게 알려진 것과 같은 물질 및 그들의 조합을 포함한다 (예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329]을 참조). 임의의 기존의 담체가 활성 성분과 배합되지 않는 경우를 제외하고, 요법 또는 제약 조성물에서의 사용이 고려된다.

[0138] 유기 비소제는 고체, 액체 또는 에어로졸 형태로 투여되는지 여부에 따라, 그리고 주사와 같은 그러한 경로로 투여하기 위해 멸균이 필요한지 여부에 따라 다른 유형의 담체와 결합될 수 있다. 본 발명은 정맥내로, 진피내로, 동맥내로, 복강내로, 병변내로, 두개내로, 관절내로, 전립선내로, 흉강내로, 기관내로, 비강내로, 유리체내로, 질내로, 직장내로, 국소적으로, 종양내로, 근육내로, 복강내로, 피하로, 결막하로, 소포내로, 점막으로, 심장막내로, 배꼽내로, 안구내로, 경구로, 국소적으로, 국부적으로, 주사로, 주입으로, 연속적인 주입으로, 국부적 관류 배쌍(bathing) 타겟 세포로 직접, 카테터를 통해, 세척을 통해, 지질 조성물(예를 들어, 리포솜)을 통해, 또는 다른 방법 또는 앞서 언급된 것들의 임의의 조합으로, 당업자들에게 알려진 바와 같이 (예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990]을 참조) 투여될 수 있다.

[0139] 환자에게 투여된 본 발명의 조성물의 실제 투여량은 체중, 병태의 심각성, 치료될 질병의 유형, 앞서 또는 동시에 치료중인 증재적 시술, 환자의 특발증 및 투여 경로와 같은 신체적 및 생리적 인자에 의해 결정될 수 있다. 어쨌든, 투여에 대한 책임이 있는 의료인이 개개인의 대상에 대한 조성물 및 적절한 투여형(들)에서 활성 성분(들)의 농도를 결정한다.

[0140] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 예를 들어, 적어도 약 0.1%의 유기 비소 화합물을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 활성 화합물은 단위 중량의 약 2% 내지 약 75%, 또는 예를 들어, 약 25% 내지 약 60%, 및 그 안에서 유도될 수 있는 임의의 범위로 포함될 수 있다. 다른 비제한적 예에서, 투여형은 또한 투여 당 약 0.1 mg/kg/체중, 0.5 mg/kg/체중, 1 mg/kg/체중, 약 5 mg/kg/체중, 약 10 mg/kg/체중, 약 20 mg/kg/체중, 약 30 mg/kg/체중, 약 40 mg/kg/체중, 약 50 mg/kg/체중, 약 75 mg/kg/체중, 약 100 mg/kg/체중, 약 200 mg/kg/체중, 약 350 mg/kg/체중, 약 500 mg/kg/체중, 약 750 mg/kg/체중 내지 약 1000 mg/kg/체중 이상, 및 그 안에서 유도될 수 있는 임의의 범위로 포함될 수 있다. 본 명세서에서 나열된 숫자로부터 유도될 수 있는 범위의 비제한적 실시예에서는 상기 개시된 숫자들에 기초하여 약 10 mg/kg/체중 내지 약 100 mg/kg/체중 등의 범위로 투여될 수 있다.

[0141] 임의의 경우, 조성물은 하나 이상의 성분의 산화를 지연시키는 다양한 항산화제를 포함할 수 있다. 추가로, 미생물 활동의 예방은 파라벤(예를 들어, 메틸파라벤, 프로필파라벤), 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 또는 그들의 조합을 포함하나 이들로 제한되지는 않는, 다양한 항박테리아제 및 항진균제와 같은 방부제로 인하여 야기될 수 있다.

[0142] 유기 비소제는 유리 염기, 중성 또는 염 형태의 조성물로 배합될 수 있다. 제약상 허용되는 염은 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 또는 철 수산화물과 같은 무기 염기; 또는 이소프로필아민, 트리메틸아민, 히스티딘 또는 프로카인과 같은 유기 염기로부터 유도된 유리 카르복실기로 형성된 염을 포함한다.

[0143] 조성물이 액상인 실시양태에서, 담체는 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액상 폴리 에틸렌 글리콜 등), 지질(예를 들어, 트리글리세리드, 식물성유, 리포솜) 및 그들의 조합을 포함하나 이들로 제한되지는 않는, 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅제를 사용하여; 예를 들어 액상 폴리올 또는 지질과 같은 담체 내 분산시켜 요구되는 입자 크기를 유지하여; 예를 들어 히드록시프로필셀룰로오스와 같은 계면활성제를 사용하여; 또는 그러한 방법의 조합으로 유지될 수 있다. 많은 경우, 예를 들어, 당, 염화나트륨 또는 그들의 조합과 같은 등장화제를 포함하는 것이 바람직할 것이다.

[0144] 멸균성 주사 가능한 용액은 요구되는바와 같이, 상기 열거된 다양한 다른 성분과 함께 요구되는 양의 적절한 용매에 활성 화합물을 혼입시키고 그 뒤 여과 멸균시켜 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분을 염기성 분산 매질 및/또는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 혼입시켜 제조된다. 멸균성 주사 가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전의 제조용 멸균 파우더의 경우, 바람직한 제조 방법은 앞서 멸균-여과된 액상 매질로부터 활성 성분 및 임의의 추가의 바람직한 성분의 분말을 생산하는 진공-건조 또는 동결-건조 기술이다. 액상 매질은 필요하다면, 그리고 액상 희석제가 충분한 염수 또는 글루코오스의 주사 전 먼저 등장성이 되어야 한다면 적절하게 완충되어야 한다. 직접 주사되기 위한 고농도 조성물의 제조 또한 고려되며, DMSO를 용매로 사용하는 것은 극도로 빠른 침투를 야기하여 고농도의 활성제를 작은 면적으로 전달시킨다고 생각된다.

[0145] 조성물은 제조 및 보관 조건 하에서 안정해야만 하고, 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염 활동을 예방해야만 한다. 따라서, 바람직한 조건은 약 5 초과, 바람직하게는 약 5 내지 약 8, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 7의 pH를 갖는다. 엔도톡신 오염은 안전한 수준에서, 예를 들어 0.5 ng/단백질 mg 미만으로 최소로 유지되어야만 한다는 것이 이해될 것이다.

[0146] 특정 실시양태에서, 주사 가능한 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트, 젤라틴 또는 그들의 조합의 조성물에서 사용됨으로써 야기될 수 있다.

[0147] 병용 요법

[0148] 유기 비소제가 또 다른 제제 또는 요법, 바람직하게는 또 다른 암 치료와 함께 사용되는 것도 본 발명의 일 양상이다. 유기 비소제는 수분 내지 수주 범위의 간격으로 다른 제제 치료에 선행하거나 후행할 수 있다. 다른 제제 및 발현 구조물(expression construct)이 세포에 따로따로 적용되는 실시양태에서, 각각의 전달 시간 사이에 상당한 기간이 흐르지 않아서 제제 및 발현 구조물이 여전히 세포에 유리하게 결합된 효과를 미칠 수 있을 것임이 일반적으로 보장될 것이다. 예를 들어, 그러한 경우, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 초과 종류의 세포, 조직 또는 유기체가 실질적으로 동시에 (즉, 약 1분 이내에) 유기 비소제와 접촉할 수 있음이 고려된다. 다른 양상에서, 하나 이상의 제제가 유기 비소제 투여 전 및/또는 후 약 1분, 약 5분, 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 45분, 약 60분, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간, 약 25시간, 약 26시간, 약 27시간, 약 28시간, 약 29시간, 약 30시간, 약 31시간, 약 32시간, 약 33시간, 약 34시간, 약 35시간, 약 36시간, 약 37시간, 약 38시간, 약 39시간, 약 40시간, 약 41시간, 약 42시간, 약 43시간, 약 44시간, 약 45시간, 약 46시간, 약 47시간, 내지 약 48시간 이상 이내에 투여될 수 있다. 특정 다른 실시양태에서, 제제가 유기 비소제 투여 전 및/또는 후 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20 내지 약 21일 이내에 투여될 수 있다. 그러나, 몇몇 상황에서, 치료 기간을 상당히 연장하는 것이 바람직할 수 있으며, 각각의 투여 사이에 수주(예를 들어, 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7 또는 약 8주 이상)가 경과될 수 있다.

[0149] 다양한 조합이 사용될 수 있으며, 유기 비소제가 "A"이고 임의의 다른 치료제일 수 있는 제2 제제가 "B"이다:

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

[0150]

[0151] 본 발명의 치료 조성물을 환자에게 투여하는 것은 화학 요법의 투여에 대한 일반적인 프로토콜을 따르며, 만약 있다면 독성을 고려한다. 치료 사이클이 필요한 만큼 반복될 것으로 예상된다. 또한 중재적 수술뿐 아니라 다양한 표준 요법들 또는 보조 암 요법들이 기술된 비소 제제와 함께 적용될 수 있음이 고려된다. 이러한 요법들은 화학 요법, 방사선 요법, 면역 요법, 유전자 요법, 및 수술을 포함하나 이들로 제한되지는 않는다. 하기 섹션은 몇몇 보조 암 요법들을 기술한다:

[0152] 화학 요법

[0153] 암 요법들은 또한 화학 및 방사선 기반 치료 양쪽 모두와 함께 여러가지의 복합 요법들을 포함한다. 복합 화학 요법은 예를 들어, 시스플라틴(CDDP), 카르보플라틴, 프로카르바진, 메클로레타민, 시클로포스파미드, 캄토테신, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 부술판, 니트로소우레아, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신, 플리코마이신, 미토마이신, 에토포시드(VP 16), 타목시펜, 탈록시펜, 에스트로젠 수용체 결

합제, 탁솔, 켈시타빈, 나벨빈, 파르네실-단백질 전달효소 저해제, 전이백금(transplatinum), 5-플루오로우라실, 빈크리스틴, 빈블라스틴 및 메토티렉세이트, 또는 이들의 임의의 동족체 또는 유도체 변종을 포함한다.

[0154] 방사선 요법

[0155] DNA 손상을 야기하고 광범위하게 사용되는 다른 인자는 γ -선, X-선, 및/또는 방사성 동위원소의 종양 세포로의 직접 전달이라고 일반적으로 알려진 것들을 포함한다. 다른 형태의 DNA 손상 인자는 또한 예를 들어 마이크로파 및 UV-조사가 고려된다. 이러한 모든 인자들이 DNA 상에, DNA 전구체 상에, DNA 복제 및 복구 상에, 그리고 염색체의 조립 및 유지 상에 광범위한 손상을 미치는 것 같다. X-선 범위에 대한 투여량은 장기간 동안 (3 내지 4주) 50 내지 200 켈트겐의 일일 투여량 내지 2000 내지 6000 켈트겐의 일회 투여량까지의 범위이다. 방사성 동위원소에 대한 투여량은 매우 광범위한 범위이고, 동위원소의 반감기, 방출된 방사선의 강도 및 유형, 및 신생 세포에 의한 흡수에 의존한다. 세포에 적용될 때, 용어 "접촉하는" 및 "노출된"은 본 명세서에서 치료 구조물 및 화학 요법 또는 방사선 요법 제제가 표적 세포로 전달되는, 또는 표적 세포가 있는 근접 부위에 직접 위치하는 과정을 기술하는 데에 사용된다. 세포를 살해하거나 울혈시키기 위해, 양 제제는 세포를 죽이거나 분해를 방지하기에 효과적인 결합량으로 세포로 전달된다.

[0156] 면역 요법

[0157] 면역 요법은 일반적으로 암 세포를 표적으로 삼고 파괴하는 면역 작동 세포 및 분자의 사용에 의존한다. 면역 작동자는 예를 들어 종양 세포 표면 상의 몇몇 표지에 특이적인 항체일 수 있다. 항체 단독으로는 치료의 작동자로서 작용할 수 있거나, 실제로 세포 살해에 영향을 미치는 다른 세포를 동원할 수 있다. 항체는 또한 약물 또는 독소(화학 요법제, 방사선 뉴클레오티드, 리신 A 사슬, 콜레라 독소, 백일해 독소 등)와 결합할 수 있거나, 단지 표적 제제로써 작용할 수 있다. 다르게는, 작용자는 직접적으로 또는 간접적으로 종양 세포 표적과 상호작용하는 표면 분자를 운반하는 림프구일 수 있다. 다양한 작용 세포는 세포독성 T 세포 및 NK 세포를 포함한다.

[0158] 따라서, 면역 요법은 유전자 요법과 함께, 병용 요법의 일부로서 사용될 수 있었다. 병용 요법에 대한 일반적 접근은 하기에 기술되어 있다. 일반적으로, 종양 세포는 표적화가 잘 되는, 즉 다른 세포의 대다수 상에 존재하지 않는, 몇몇 표지를 보유해야만 한다. 많은 종양 표지가 존재하고 이들 중 임의의 것이 본 발명의 내용상 표적화에 적당할 것이다. 일반적인 종양 표지는 암배아 항원, 전립샘 특이 항원, 비뇨기계 종양 관련 항원, 태아 항원, 티로시나아제 (p97), gp68, TAG-72, HMFg, 시알릴 루이스 항원(Sialyl Lewis Antigen), MucA, MucB, PLAP, 에스트로겐 수용체, 라미닌 수용체, *erb B* 및 p155를 포함한다.

[0159] 유전자 요법

[0160] 또 다른 실시양태에서, 제2 치료는 요법적 폴리뉴클레오티드가 제1 치료제 이전에, 이후에, 또는 동시에 투여되는 제2 유전자 요법이다. 벡터로 코딩된 유전자 생성물과 함께 치료제가 전달되는 것은 표적 조직 상에 결합된 항-과증식성 영향을 미칠 것이다.

[0161] 수술

[0162] 대략 60%의 암환자가 보호, 진단 또는 병기, 치유 및 완화 수술을 포함하는 몇몇 유형의 수술을 겪을 것이다. 치유 수술은 다른 요법, 예를 들어 본 발명의 치료, 화학 요법, 방사선 요법, 호르몬 요법, 유전자 요법, 면역 요법 및/또는 대안적인 요법과 함께 사용될 수 있는 암 치료이다. 치유 수술은 암 조직의 전부 또는 일부를 물리적으로 제거하고/하거나, 잘라내고/내거나, 파괴하는 절제술을 포함한다. 종양 절제술은 종양의 적어도 일부를 물리적으로 제거하는 것을 의미한다. 종양 절제술에 더하여, 수술에 의한 치료는 레이저 수술, 냉동 수술, 전기 수술, 및 현미경으로 조절하는 수술(모스 수술)을 포함한다. 본 발명은 얇은 암, 전암, 또는 비정상적인 (incidental) 양의 정상적인 조직의 제거와 함께 사용될 수 있음이 추가로 고려된다.

[0163] 실시예

[0164] 하기 실시예들은 본 발명의 바람직한 실시양태들을 나타내기 위해 포함되었다. 당업자들은 대표적인 기술을 따르는 실시예에 개시된 기술들은 발명자에 의해 본 발명의 실시예 잘 작용한다고 발견된 것이고, 따라서 실시예에 대한 바람직한 형식이 되는 것으로 여겨질 수 있음을 이해해야 한다. 그러나, 본 개시에 비추어, 당업자들은 본 발명의 사상과 범위로부터 벗어남 없이 비슷하거나 유사한 결과를 개시하고 또한 얻는 특정 실시양태 내에서 많은 변화가 일어날 수 있음을 이해할 것이다.

- [0165] 실시예 1
- [0166] S-디메틸아르시노-티오숙신산(MER1), S-디메틸아르시노-살리실산(SAL1), 및 S-(디메틸아르시노)글루타티온(SGLU1)의 합성
- [0167] MER-1: 메르캅토숙신산, 4.5 g을 250 mL 둥근바닥 플라스크 내 100 mL의 글림(1,2-디메톡시에탄) 내에 두었다. 4 mL의 디메틸클로로아르신(0.03 mol)을 한방울씩 첨가하였고, 그 뒤 4 mL의 디에틸아민(0.04 mol)을 다시 한방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 디에틸아민 염산염의 백색 침전물이 형성되었고 여과로 분리시켰다. 글림 내 MER1 용액을 감압 하에서 증발시켜 부피를 크게 줄였다. MER1의 백색 결정을 여과로 분리시키고 차가운 증류수로 행구었다. 그 뒤 무색의 결정 생성물을 에탄올-물로부터 150 °C의 일정한 녹는점까지 재결정화시켰다.
- [0168] SAL-1: 2-메르캅토 벤조산(티오살리실산) 5 g, 글림 75 mL, 디메틸클로로아르신 5 mL, 및 디에틸아민 5 mL를 100 mL 플라스크 내에 두었다. 혼합물을 질소 대기 하에서 1시간 동안 환류시키고 실온에서 밤새 교반하였다. 디에틸아민 염산염의 침전물을 여과로 분리시켰다. 여과물을 생성물 결정이 분리될 때까지 감압 하에서 천천히 증발시켰다. 생성물을 함유하는 증발된 용액을 얼음 안에서 식히고 찬 용액을 여과시켰다. 생성물 결정을 에탄올로부터 97 °C의 일정한 녹는점까지 재결정화시켰다.
- [0169] SGLU-1: 디메틸클로로아르신(6.5 g, 45.6 mmol)을 한방울씩 첨가하면서 글루타티온(14.0 g, 45.6 mmol)을 글림 내에서 빠르게 교반하였다. 그 뒤 피리딘(6.9 g, 91.2 mmol)을 슬러리에 첨가하고 혼합물을 차후에 가열하여 환류시켰다. 열을 즉시 제거하고 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 그 결과로 생긴 불용성 고체를 단리하고 에탄올로부터 재결정화시켜 피리딘 염산염 착체인 (4)를 제공하였다 (75% 수율): 녹는점 115-118 °C; NMR (D₂O) δ 1.35 (s, 6H), 1.9-4.1 (m's, 10H), 7.8-9.0 (m, 5H); 질량 스펙트럼 (m/e) 140, 125, 110, 105, 79, 52, 45, 36. 이 물질을 본 명세서에 개시된 실시예에서 사용하지 않았으나, 전체가 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Banks, C.H., et al. (J. Med. Chem. (1979) 22: 572-575)]에 기재된 생물학적 검정에 사용하였다.
- [0170] 실시예 2
- [0171] **S-디메틸아르시노글루타티온의 교대 합성**
- [0172] 하기 절차는 S-디메틸아르시노글루타티온의 제조법을 기술한다. 사용된 양은 각각의 비율이 유지된다면, 동일한 성과를 가지면서 배수가 될 수 있거나 나누어질 수 있다.
- [0173] 디메틸클로로아르신.
- [0174] 디메틸클로로아르신산, (CH₃)₂As(O)OH를 이스라엘 텔 아비브의 룩셈부르크 케미컬 컴퍼니로부터 공급받았다. 본 제품은 순도에 대한 설명서가 동봉되었고, 순도 99.7%로 공급받았다. 디메틸아르신산을 물-염산에 용해시켜서 pH를 3으로 하였다. 이산화황 스트림을 이 용액에 약 1시간 동안 통과시켰다. 디메틸클로로아르신을 무색의 증류로 분리시켰다. 두 가지 액상, 물/(CH₃)₂AsCl을 분별 깔때기를 사용하여 분리시켰다. 클로로디메틸아르신을 디에틸에테르 내로 추출하고 에테르 용액을 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 건조된 용액을 증류 플라스크로 옮기고 가열시켜 에테르를 천천히 증발시켰다. 남은 액체, 디메틸클로로아르신을 증류로 정제하였다. 106-109 °C에서 끓는 분획을 수집하였다. 생성물, 무색 오일은 1.65 ppm에서 단순한 ¹H NMR 공명을 나타내었다.
- [0175] S-디메틸아르시노글루타티온.
- [0176] 500 mL 플라스크 내, 순도 98%의 글루타티온 7 g을 알드리치 케미컬 컴퍼니로부터 받은 채로 사용하였고 250 mL의 1,2-디메톡시에탄에 용해시켰다. 이 용액에 3.3 g의 디메틸클로로아르신을 첨가하였다. 후에 3.5 g의 피리딘 (NaOH 펠렛에서 건조시킨 후 재증류됨)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 뒤 1시간 동안 환류시켰다.
- [0177] 원하는 생성물, S-디메틸아르시노글루타티온을 피리딘 염산염 착체로써 분리시켰다. 고체를 여과시켜 제거하고 1,2-디메톡시에탄으로 완전히 행구었다. 차후에 진공에서 무수 염화칼슘으로 건조시켰다. S-디메틸아르시노글루타티온 피리딘 염산염의 수율은 10.3 g이었고 녹는점은 135-140 °C였다. 물질을 상기 실시예 2 내지 12에서 기술된 생물학적 검정에 사용하였다.
- [0178] 실시예 3

[0179] **피리딘 염산염이 없는 S-디메틸아르시노글루타티온(GLU)의 합성**

[0180] 내용 전체가 본 명세서에 참고로 포함된, 첸에 의해 번안된 문헌[Chen, G. C., et al. Carbohydrate Res. (1976) 50: 53-62]을 사용하여 디메틸아르시노글루타티온을 만들었다. 요약하자면, 디티오비스(디메틸아르시노글루타민)을 질소 하에서 디클로로메탄 내에 용해시켰다. 테트라메틸디아르신을 용액에 한방울씩 첨가하고 반응물을 질소 하에서 실온에서 밤새 교반한 뒤 1시간 동안 공기에 노출시켰다. 혼합물을 그 뒤 건조물로 증발시키고 잔여물을 물로 행구고 건조시켜 메탄올로부터 재결정화된 조 고체를 얻어 S-디메틸아르시노글루타티온을 얻었다.

[0181] 실시예 4

[0182] **피리딘 염산염이 없는 S-디메틸아르시노글루타티온(GLU)의 제3 합성**

[0183] 내용 전체가 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Cullen et al. (J. Inorg. Biochem. (1984) 21: 179-194)]의 절차를 사용하여 S-디메틸아르시노글루타티온을 만들었다. 요약하자면, 디메틸아르신산 및 글루타티온을 질소 대기 하에서 물에 용해시키고 교반시켰다. 그 결과로 생긴 용액을 12시간 동안 교반하고 그 뒤 감압 하에서 가열 없이 건조물로 증발시켜 잔 메탄올로 추출된 고체를 얻었다. 그 뒤 메탄올 용액을 감압 하에서 건조물로 증발시키고 그 결과로 생긴 고체를 메탄올/물로부터 재결정화하고, 수집하고, 건조시켜 S-디메틸아르시노글루타티온을 얻었다.

[0184] 실시예 5

[0185] *디메틸클로로아르신의 제조*

[0186] 3 L, 3목 둥근바닥 플라스크에 기계적 교반기 조립체, 추가의 깔대기, 온도기, 질소 주입구, 및 건조 튜브를 구비시키고 배스에 두었다. 플라스크를 카코딜산(250 g) 및 농축 HCl(825 mL)로 채우고 교반하여 용해시켰다. 카코딜산이 완전히 용해된 뒤, 용액을 40 °C로 가온시켰다. 교반중인 용액에, 차아인산(H₃PO₂) (50% 용액, 250 g)을 한방울씩 첨가하고, 반응 온도를 40 내지 50 °C로 유지시켰다. 대략 50 mL의 H₃PO₂를 첨가한 뒤, 용액은 뿌옇게 되었고 반응액의 온도는 빠르게 상승하면서, 외부 냉각 배스가 40 내지 50 °C의 반응 온도를 유지하는데 사용되었다. H₃PO₂를 계속 첨가하면서, 반응 온도를 원하는 범위로 유지시켰다. H₃PO₂의 첨가가 종료된 뒤, 반응액을 40 내지 45 °C에서 15분간 교반하면서 두었다. 외부 배스를 제거하고 교반을 계속하였다. 반응액이 교반되도록 두고 <30 °C로 냉각시켰다. 반응 혼합물의 온도가 30 °C 이하로 떨어진 뒤, 염화메틸렌(300 mL)을 첨가하고 그 결과로 생긴 혼합물을 교반하여 생성물을 염화메틸렌으로 추출하였다. 교반을 중단하고 층들을 ½시간 동안 분리되도록 두었다. 층들을 분리시키고 염화메틸렌 층을 교반하면서 무수 황산나트륨으로 최소 1시간 동안 건조시켰다. 혼합물을 질소 대기 하에 최대 72시간 동안 두었다. 유기 혼합물을 여과시켜 황산나트륨을 제거하고 염화메틸렌을 대기 증류로 제거하였다. 조 잔여 생성물을 질소 대기 하에서 8" 바이그렉스(Vigreux) 또는 충전식 컬럼을 통과시켜 증류시켰다. 대기압에서 끓는점 104-106 °C의 생성물 분획을 수집하였다.

[0187] *S-디메틸아르시노글루타티온의 제조*

[0188] 5 L, 3목 둥근바닥 플라스크에 기계적 교반기 조립체, 온도기, 추가의 깔대기, 질소 주입구, 및 건조 튜브를 구비시키고 냉각 배스에 두었다. 폴리에틸렌 크록을 글루타티온-감소된(200 g) 및 탈이온수(2 L)로 채우고 질소 대기 하에서 교반하여 모든 고체를 용해시켰다. 혼합물을 여과시켜 모든 불용성 물질을 제거하고 여과물을 5 L 플라스크로 옮겼다. 교반하면서, 에탄올, 200 프루프(2 L)를 첨가하고 맑은 용액을 얼음/메탄올 배스를 이용하여 0-5 °C로 식혔다. 피리딘(120 g)을 첨가한 뒤 Me₂AsCl(120 g)을 최소 1시간에 걸쳐 한방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0-5 °C에서 최소 2시간 동안 교반한 뒤 냉각 배스를 제거하고 혼합물을 질소 대기 하에서 교반하면서 실온까지 승온시켰다. 반응 혼합물을 질소 대기 하에서 밤새(>15 시간) 실온에서 교반하면서, 백색 고체를 침전시킬 수 있었다. 반응 혼합물을 35-45 °C에서 오일 펌프 진공을 사용하여 슬러리(액체 및 고체)까지 농축시켜서 백색 고체 잔여물을 얻었다. 가능한 많은 물을 제거하고, 에탄올로 2번 공동증발시켜 물의 최종 흔적물을 공비 증류시켰다. 백색 고체 잔여물을 질소 대기 하에서 실온에서 밤새 에탄올, 200 pf.(5 L)에서 슬러리로 만들었다. 백색 고체를 여과시키고 에탄올, 200 pf.(2 x 500 mL)로, 그 뒤 아세톤, ACS(2 x 500 mL)로 행구었다. 그 결과로 생긴 고체를 건조 단으로 옮기고 오일 펌프 진공을 사용하여 25-35 °C에서 밤새 진공 오븐 건조시켜 피리딘 염산염이 없는 S-디메틸아르시노글루타티온을 녹는점이 189-190 °C인 백색 고체로써 얻었다.

[0189] S-디메틸아르시노글루타티온의 투여형의 제조

[0190] 주사용 S-디메틸아르시노글루타티온 수용액(WFI)을 NaOH 또는 HCl로 pH 5.0 내지 5.5로 조정하였다. 그 결과로 생긴 용액을 그 뒤 0.2 마이크로미터 사르토포어(Sartopore) 2 필터를 통해 여과시키고 플렉시콘(Flexicon) 충전 장치를 사용하여 유형 1 보로실리케이트 유리 바이알 (휘턴(Wheaton)) 당 150 mg을 전달시켰다. 그 뒤 충전된 바이알을 먼저 바이알을 선반 위에 로딩시키고 분당 0.5 °C의 냉각 속도로 온도를 -40 °C까지 떨어뜨려서 홀(Hu11) 48 동결건조기 장치 내에서 동결건조시켰다. 그 뒤 선반 온도를 -40 °C에서 300분 동안 유지시켰다. 그 뒤 진공을 75 마이크론으로 적용하고 선반 온도를 분당 0.1 °C의 속도로 5 °C까지 상승시켰다. 그 뒤 50 마이크론으로 진공을 적용하기 전 선반 온도를 5 °C에서 1,000분 동안 유지시켰다. 그 뒤 선반 온도를 분당 0.1 °C의 속도로 25 °C까지 상승시키고 온도를 25 °C에서 720분 동안 유지시켰다. 그 뒤 선반 온도를 5 °C로 감소시키고 최종 종결 단계까지 유지시키며, 챔버를 질소로 640,000 mm 토르로 되돌리고 바이알을 회색 부틸 동결건조물 종결제로 종결시키고 마지막으로 알루미늄 봉합을 권축시켜 수분 함량이 1.8%인 S-디메틸아르시노글루타티온을 백색 내지 황백색 케이크로써 얻었다. 동결건조 과정에 걸린 총 시간은 47시간이었다. 그 뒤 동결건조된 S-디메틸아르시노글루타티온을 2.0 mL 멸균수로 재구성시켜 최종 농도가 mL 당 75 ± 7.5 mg S-디메틸아르시노글루타티온이고 pH가 4.5 내지 6.0인 투명한, 무색의 용액을 얻었다.

[0191] 실시예 6

[0192] 디메틸클로로아르신(DMCA)의 제조

[0193] 기계적 교반기, 질소 주입구, 온도기, 및 얼음 배쓰를 구비한 3목 둥근바닥 플라스크(500 mL)를 카코딜산(33 g, 0.23 mol) 및 농축 염산(67 mL)로 채웠다. 분리 플라스크에서, 농축 염산(10 mL) 내 SnCl₂·2H₂O(54 g, 0.239 mol) 용액을 제조하였다. 온도를 5 °C 내지 10 °C로 유지하면서 SnCl₂·2H₂O 용액을 질소 하에서 HCl 용액 내 카코딜산에 첨가하였다. 첨가가 종료된 후, 얼음 배쓰를 제거하고 반응 혼합물을 대기 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분리 깔대기에 옮기고 상부층(유기)을 수집하였다. 하부층을 디클로로메탄(DCM)(2 x 25 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 1 N HCl(2 x 10 mL) 및 물(2 x 20 mL)로 행구었다. 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고 DCM을 회전 증발 (배쓰 온도 80 °C, 질소, 대기압 하)로 제거하였다. 잔여물을 질소 하에서 추가로 증류시켰다. DMCA 두 분획을 수집하였다. 첫 번째 분획은 일부 DCM을 함유하였고 두 번째 분획은 품질이 적절하였다 (8.5 g, 수율 26%). GC 분석으로 생성물의 동일성 및 순도를 확인하였다.

[0194] S-디메틸아르시노글루타티온(SGLU-1)의 제조

[0195] 물/에탄올 1:1 v/v(180 mL) 혼합물 내 글루타티온 현탁액(18 g, 59 mmol)을 5 °C 미만으로 냉각시키고 불활성 대기 하에서 트리에틸아민(10 mL, 74 mmol)으로 한번에 처리하였다. 혼합물을 0-5 °C로 냉각시키고, 온도를 5 °C 미만으로 유지시키면서 DMCA(11 g, 78.6 mmol)을 10분에 걸쳐 한방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0-5 °C에서 4시간 동안 교반시키고 그 결과로 생긴 고체를 여과로 분리시켰다. 생성물을 에탄올(2 x 50 mL) 및 아세톤(2 x 50 mL)으로 행구고 실온의 진공에서 밤새 건조시켜 11 g(46%)의 SGLU-1을 얻었다. HPLC 순도는 면적으로 97.6% (3회 주사 평균)였다. C₁₂H₂₂AsN₃O₆S에 대한 계산치: C, 35.04; H, 5.39; N, 10.12, S, 7.8. 실측치: C, 34.92; H, 5.31; N, 10.27, S, 7.68. ¹H 및 ¹³C-NMR은 구조와 일치하였다. 여과물을 아세톤(150 mL)으로 희석시키고 냉장고에 2일 동안 두었다. 추가로 5.1 g(21%)의 SGLU-1을 두 번째 수확물로써 분리시켰으며, HPLC 순도는 면적으로 97.7% (3회 주사 평균)였다.

[0196] S-디메틸아르시노글루타티온(SGLU-1)의 제조

[0197] 불활성 대기 하에서, 기계적 교반기, 적하 깔대기 및 온도기를 구비한 3 L 3목 플라스크에 물/에탄올 1:1 (v/v) 혼합물(1140 mL) 내 글루타티온 현탁액(114.5 g, 0.37 mol)을 제조하고 5 °C 미만으로 냉각시켰다. 온도를 20 °C 미만으로 유지하면서 혼합물을 트리에틸아민(63.6 mL, 0.46 mol)로 천천히(15분에 걸쳐) 처리하였다. 혼합물을 4 °C로 냉각시키고 15분간 교반한 뒤 용해되지 않은 물질의 흔적을 여과시켜 제거하였다. 여과물을 기계적 교반기, 적하 깔대기, 질소 주입구, 및 온도기를 구비한 투명 3 L 3목 플라스크에 옮기고 온도를 3-4 °C로 유지시키면서 DMCA(70 g, 0.49 mol) (제품 # 543-07-01-44)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 1-4 °C에서 4시간 동안 교반하고, 아세톤(1.2 L)을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 90분 동안 2 내지 3 °C에서 교반하고 그 결과로 생긴 고체를 여과시켜 분리하였다. 생성물을 에탄올(2 x 250 mL) 및 아세톤(2 x 250 mL)으로 행구고 습윤 고체를 에탄올 200 프루프(2000 mL)에 현탁시켰다. 생성물을 여과시켜 분리하고, 에탄올(2 x 250 mL) 및 아세톤(2 x 250 mL)으로 행구고 진공에서 2일 동안 실온에서 건조시켜 115 g(75%), HPLC 순도 > 99.5 %

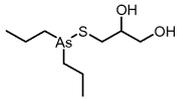
(공정 시험)의 SGLU-1을 얻었다.

[0198] 실시예 7

[0199] **GMZ27의 항암 활성의 체내 평가**

[0200] GMZ27, 하기 구조를 갖는 유기 아르신을 다른 인간 급성골수세포백혈병(AML) 세포주에 대해 72시간 MTS 검정법으로 시험하였고, IC₅₀이 0.56-0.86 μM로 밝혀졌다.

[0201]



[0202] 이 활성은 이러한 세포 주에 대한 삼산화비소 활성보다 더 높았다 (도 27A). 그 뒤 GMZ27의 항백혈병 활성을 세포를 반-고체 매질에서 성장시킨 장기간(7일) 집락-형성 검정법으로 평가하였다. GMZ27는 인간 백혈병 세포 주 및 급성 또는 만성 백혈병 환자로부터 획득한 백혈병 세포 양쪽 모두에 대해 삼산화비소보다 확연히 더 큰 활성을 갖는다 (도 27B).

[0203] 그 뒤 GMZ27 및 삼산화비소의 항암 활성 메커니즘을 비교하였다. 삼산화비소(ATO)는 세포자살의 유도, 세포 GSH 산화환원 시스템의 조절을 야기하는 세포내 ROS 생산의 변경, 세포 분화/성숙 및 세포 주기 조절에 미치는 가능한 효과를 포함하는 몇몇 메커니즘을 통해 APL이 아닌 세포에 항백혈병 활성을 행사한다.

[0204] GMZ27는 세포자살의 유도에 대해 ATO보다 더 강력하다. 이것이 미토콘드리아 막 전위를 바꾸고 카스파제 (9)를 분할시키므로, 결과는 미토콘드리아 세포자살 경로를 촉진시킨다는 것을 나타내며, 또한 카스파제 (8)을 분할시키므로 대안적인, 외인성 경로에 의한다. 이는 카스파제 (3) 활성의 유도, PARP의 분할, 및 세포에 대한 아넥신 V의 결합을 야기한다 (도 28 및 29).

[0205] 백혈병 세포를 부티오닌 술폭시민(BSO)로 전처리하는 것은 그들을 GMZ27에 더욱 민감하게 만들며; 세포내 GSH를 증가시킬 수 있는 디티오프로판(DTT) 또는 N-아세틸시스테인(NAC)으로 전처리하는 것은 세포를 덜 민감하게 만든다 (도 30). 이는 ATO와 같이, GMZ27가 백혈병 세포 내 GSH 산화환원 시스템을 조절하나, 너무 빠르게 되고 ATO에 비해 더 큰 정도로 조절한다는 것을 암시한다 (도 31).

[0206] 낮은 투여량의 GMZ27는 세포 표면 상에 CD11b 성숙 표지를 유도시켜 결정된 바에 따르면, 부분적으로 세포 분화/성숙을 유도하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 효과는 ATO에 비해 미미하다 (도 32). GMZ27는 세포 주기 진행에 영향을 미치지 않는다 (도 33).

[0207] 건강한 공여체 말초 혈액 단핵 세포에 대한 GMZ27의 독성을 장기간 집락-형성 검정법으로 평가하였다. GMZ27는 ATO보다 정상 세포에 덜 유독성이다 (도 34).

[0208] GMZ27의 1회 주사 투여량의 독성을 결정하기 위한 연구를 정상적인 스위스-웹스터 마우스로 수행하였다. 사망율에 기초하여 독성을 측정하였다. 마우스의 50%가 사망하는 GMZ27의 농도(LD₅₀)은 100 mg/kg인 것으로 밝혀졌다. 반대로, ATO에 대한 LD₅₀은 약 단지 10 mg/kg으로 훨씬 더 낮았다.

[0209] 실시예 8

[0210] **N-(2-S-디메틸아르시노티오포프로피오닐)글리신의 제조**

[0211] N-(2-메르캅토프로피오닐)글리신(0.02 mol, 3.264 g)을 1,2-디메톡시에탄(50 mL)에 두고 디메틸클로로아르신(0.025 mol, 3.52 g)을 한방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 그 뒤 트리에틸아민 염산염의 백색 침전물을 여과시켜 분리하고 감압 하에서 증발시켜 용액의 부피를 감소시켰다. 그 결과로 생긴 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물(3.5 g)을 얻었다.

[0212] 실시예 9

[0213] **2-(S-디메틸아르시노)티오니코틴산의 제조**

[0214] 2-메르캅토니코틴산(0.02 mol, 3 g)을 디클로로메탄(50 mL)에 두고 디메틸클로로아르신(0.025 mol, 3.52 g)을 한방울씩 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 환류하에 교반시켰다. 그 뒤 디클로로메탄을 증류시켜 제거하고 잔여물을 디에틸 에테르(50 mL)에 용해시키고 물로 행구었다(3x). 용액을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 감

압 하에서 농축시킨 뒤 원하는 생성물을 얻은 황색 고체로써 얻었다.

[0215] 실시예 10

[0216] **L-(+)-2-아미노-3-(디메틸아르시노)티오-3-메틸부탄산**

[0217] L-(+)-2-아미노-3-메르캅토-3-메틸부탄산(0.01 mol, 1.55 g)을 디클로로메탄(50 mL)에 두고 디클로로메탄(5 mL) 내 디메틸클로로아르시노(0.015 mol, 2.1 g)을 한방울씩 첨가한 뒤 트리에틸아민(1.6 g)을 한방울씩 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반하고 반응 혼합물을 여과시켰더니 원하는 생성물이 유동 백색 결정 고체로 나타났다. 결정 고체를 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 및 아세톤으로 순차적으로 행구어서 원하는 생성물을 얻었다(1.6 g; 녹는점 107-109 °C).

[0218] 실시예 11

[0219] SGLU-1(다리나파르신)의 II 단계 다중-중심 실험을 진행중인 림프종 진단을 받은 환자에게 수행하였다. 자격을 갖춘 환자는 요법이 요구되었고 적어도 1회의 이전 요법을 받았다. 환자들은 매 28일마다 5일 연속으로(1 순환) 다리나파르신 300 mg/m²을 정맥 내로 받았고 그 뒤 표준 기준에 의해 효능 및 안전성을 평가받았다. 치료는 독성 또는 진행시까지 계속되었다. 지금까지 연구는 누적된 환자수가 22명이며 (15명은 비-호지킨성 [NHL], 7명은 호지킨성); 12명은 남성이고 10명은 여성이다. 기준치에서 중간 연령은 60.5세이고 (범위: 28-80), ECOG 성능 현황은 ≤2, 선 요법의 중간값은 3 (범위: 1-6)이었다. 13명의 대상이 적어도 2 순환의 SGLU-1을 받았고, 효능을 평가할 수 있었다. 물론, (말초 T-세포 림프종(PTCL) 진단을 받은) 1명은 완전한 반응(CR)을 성취하였고, (각각 미만성 대세포 B, 변연부, 및 호지킨성 결절 경화증 진단을 받은) 3명은 부분적 반응(PRs)을 성취하였고, 2명의 NHL 환자는 안정한 질병(SD)을 성취하였다. PR을 성취한 변연부 림프종 환자에게서는, 거시적 질병의 증거가 나타나지 않았으나, 정상으로 보이는 위 점막층으로부터 무작위 생체 검사상 미시적 질병이 검출될 수 있었다. 모든 반응자들은 심하게 선치료되었다 (PTCL: CHOP (시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론) x6, ICE (이포스파미드, 카르보플라틴 및 에토포시드) x1, 및 EPOCH (에토포시드, 빈크리스틴, 독소루비신, 시클로포스파미드, 및 프레드니손) x2; 미만성 B-세포: RCHOP (리톡시맵, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론) x5, RICE (리톡시맵, 이포스파미드, 카르보플라틴 및 에토포시드) x3, 및 방사선 치료; 변연부: 리톡시맵 x8, RCVP (리톡시맵, 시클로포스파미드, 빈크리스틴 및 프레드니솔론) x1, 및 잼시타빈 1; 및 호지킨성: ICE x1, CBV (시클로포스파미드, 카르무스틴 및 에토포시드) x1, 잼시타빈 +MDX-060 (메다렉스) x6). SGLU-1 총 49 순환이 투여되었다. 약물-관련된 것이라고 여겨지는 단지 3등급의 부작용(AE)이 천명(wheezing)이었다. 연구 동안 총 12명의 대상이 37가지 심각한 부작용(SAEs)을 보고하였다. 이중, 단지 2명이 약물-관련된 것이라고 여겨지는 SAEs를 나타내었다 (호중구 감소증 열, 넘어짐(fall)). 결론적으로, SGLU-1은 매우 잘 허용되고 진행중인 림프종 진단을 받은 심하게 선치료된 환자에게서 유망한 활성을 나타내었다. 초기 반응자들(1 CR, 3 PRs, 2 SDs)은 13명의 평가 대상 환자 중에서 관찰된다.

[0220] **등가물**

[0221] 당업자들은 단지 일상적인 실험을 사용하여 본 명세서에서 개시된 화합물 및 그의 사용 방법에 대한 다수의 등가물들을 인식할 것이거나, 알아낼 수 있을 것이다. 그러한 등가물들은 본 발명의 범위 이내라고 여겨지고, 하기 청구항으로 포괄된다. 당업자들은 또한 본 명세서에서 개시된 실시예들의 모든 조합이 본 발명의 범위 이내라는 것을 인식할 것이다.

[0222] 모든 상기 나열된 참고문헌 및 간행물들은 본 명세서에 참고로 포함된다.