

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104800828 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 29

(21) 申请号 201410740427. 5

代理人 崔锡强

(22) 申请日 2009. 08. 14

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 38/06(2006. 01)

61/189, 511 2008. 08. 20 US

A61K 31/285(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200980135654. 2 2009. 08. 14

(71) 申请人 日本苏爱康制药有限公司

地址 日本东京

(72) 发明人 B·E·施沃茨 J·刘易斯

P·B·科马尼特斯基

(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

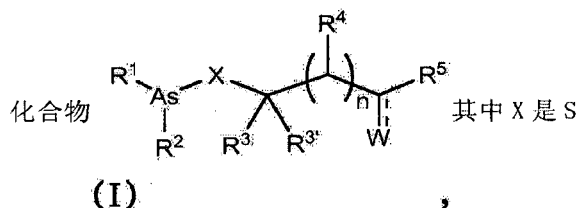
权利要求书1页 说明书19页

(54) 发明名称

用于治疗癌症的有机砷化合物和方法

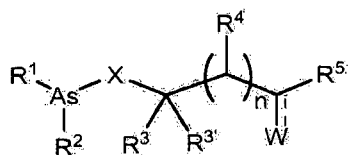
(57) 摘要

一种治疗选自非-Hodgkin's 和 Hodgkin's 淋巴瘤的方法, 包括施用具有下列式 (I) 结构的



或 Se; 和 R_1 和 R_2 独立地是 C_{1-30} 烷基 ($\text{R}_3, \text{R}_3', \text{R}_4, \text{R}_5, \text{W}$ 和 "n" 具体限定在权利要求 1 中), 具体地, 所述化合物是 S-二甲基砷基谷胱甘肽、N-(2-S-二甲基砷基硫代丙酰基) 甘氨酸、2-氨基-3-(二甲基砷基) 硫代-3-甲基丁酸、S-二甲基砷基-硫代琥珀酸或 S-二丙基砷基-1-硫代甘油。

1. 具有下列式 (I) 结构的化合物或其药学可接受的盐在制备治疗选自非-Hodgkin's 和 Hodgkin's 淋巴瘤的淋巴瘤的药物中的应用,



(I)

其中

X 是 S 或 Se;

W 是 O、S 或 (R) (R), 其中各 R 每次出现时独立地是 H 或 C₁₋₂烷基;

n 是 0-20 的整数;

R¹和 R²独立地是 C₁₋₃₀烷基;

R³是 -H、C₁₋₁₀烷基或 C₀₋₆烷基 -COOR⁶;

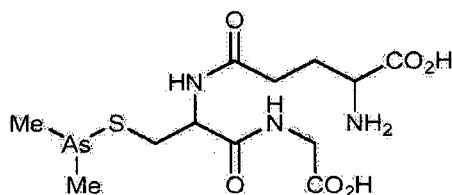
R^{3'}是 H、氨基、氰基、卤素、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羧基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基或 C₂₋₁₀炔基;

R⁴是 -OH、-H、-CH₃、氨基、-OC(O)C₁₋₁₀芳烷基、-OC(O)C₁₋₁₀烷基、-OC(O)芳基或谷氨酰胺取代基;

R⁵是 -OH、氰基、C₁₋₁₀烷氧基、氨基、O-芳烷基、-OC(O)C₁₋₁₀芳烷基、-OC(O)C₁₋₁₀烷基、-OC(O)芳基或甘氨酸取代基;和

R⁶是 H 或 C₁₋₁₀烷基。

2. 权利要求 1 的应用, 其中该化合物是



或其药学可接受的盐。

3. 权利要求 1 或 2 的应用, 其中所述淋巴瘤是非-Hodgkin's 淋巴瘤。

4. 权利要求 1 或 2 的应用, 其中所述淋巴瘤是 Hodgkin's 淋巴瘤。

5. 权利要求 1 或 2 的应用, 其中所述淋巴瘤选自外周 T-细胞淋巴瘤、弥漫性大 B-细胞、边缘区淋巴瘤和 Hodgkin's 结节性硬化。

6. 权利要求 1-5 任一项的应用, 其中该化合物是静脉施用。

7. 权利要求 1-5 任一项的应用, 其中该化合物的剂量是 200-420mg/m²。

8. 权利要求 7 的应用, 其中该化合物的剂量是 300mg/m²。

9. 权利要求 1-8 任一项的应用, 其中该药物是每日施用, 每四周施用 5 天。

10. 权利要求 9 的应用, 其中该药物是每日施用, 每四周连续施用 5 天。

用于治疗癌症的有机砷化合物和方法

[0001] 本分案申请是基于申请号为 200980135654.2, 申请日为 2009 年 8 月 14 日, 发明名称为“用于治疗癌症的有机砷化合物和方法”的原始中国专利申请的分案申请。

[0002] 与相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求 2008 年 8 月 20 日提交的 U. S. 临时申请序列号 61/189,511 的优先权, 将其以整体通过参考引入本文。

发明领域

[0004] 本发明一般涉及抗癌治疗的领域。更具体地, 它提供有机砷化合物及它们用于治疗癌症例如白血病和实体瘤的方法。

[0005] 发明背景

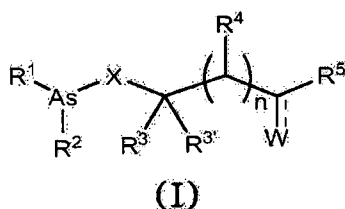
[0006] 尽管白血病治疗一直在进步, 但是患白血病的大多数成人患者仍然会死于疾病恶化。已经批准将无机化合物三氧化二砷用于治疗复发性或顽固性急性前髓细胞性白血病 (APL), 并作为其他白血病类型的治疗剂进行了评价。但是, 来自中国的初步数据和美国近来的实践提示, 三氧化二砷对于其他血液性癌症具有作用。因此, 近来人们评价了三氧化二砷作为抗白血病剂在很多类型的白血病中的活性。尽管在所研究的一些白血病类型的应答方面结果看似良好, 但是三氧化二砷的全身毒性一直是一个问题 (Soignet 等人, 1999; Wiernik 等人, 1999; Geissler 等人, 1999; Rousselot 等人, 1999)。

[0007] 人们已经评价了制造用于人用的唯一一种有机砷类 (OA) 美拉肿醇的抗白血病活性 (WO9924029, EP1002537)。不幸的是, 在用于治疗锥虫病的浓度下, 该化合物对于白血病患者有非常强的毒性。因此, 需要鉴定出新的砷衍生物, 可以普遍用于治疗血液性恶性肿瘤和癌症, 并且与三氧化二砷相比具有类似或更强的活性和更低的毒性。

[0008] 发明综述

[0009] 本发明提供具有抗癌性能的有机砷化合物。在一些实施方案中, 本发明提供具有下列式 (I) 结构的化合物或其药学可接受的盐

[0010]



[0011] 其中

[0012] X 是 S 或 Se ;

[0013] W 是 O、S 或 (R) (R), 其中各 R 每次出现时独立地是 H 或 C₁₋₂ 烷基 ;

[0014] n 是 0-20 的整数 ;

[0015] R¹ 和 R² 独立地是 C₁₋₃₀ 烷基 ;

[0016] R³ 是 -H、C₁₋₁₀ 烷基或 C₀₋₆ 烷基 -COOR⁶ ;

[0017] $R^{3'}$ 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, 优选是 H;

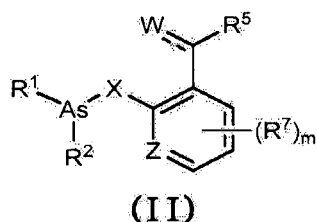
[0018] R^4 是 -OH、-H、-CH₃、氨基、-OC(O) C_{1-10} 芳烷基、-OC(O) C_{1-10} 烷基、-OC(O) 芳基或谷氨酰胺取代基;

[0019] 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、-OC(O) 芳基或甘氨酸取代基; 和

[0020] R^6 是 H 或 C_{1-10} 烷基。

[0021] 在一些实施方案中, 该有机砷是具有式 (II) 结构的化合物

[0022]



[0023] 其中

[0024] X 是 S 或 Se, 优选 S;

[0025] W 是 O, S 或 (R) (R), 其中各 R 每次出现时独立地是 H 或 C_{1-2} 烷基, 优选是 O;

[0026] Z 是 CH 或 N, 优选是 N;

[0027] 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; 和

[0028] R^5 是 -OH、氰基、 C_{1-10} 烷氧基、氨基、O- 芳烷基、O- 芳烷基、-OC(O) C_{1-10} 芳烷基、-OC(O) C_{1-10} 烷基、-OC(O) 芳基或甘氨酸取代基, 优选是 OH;

[0029] R^6 是 H 或 C_{1-10} 烷基;

[0030] R^7 选自卤素、-OH、 C_{0-6} 烷基 -COOR⁶、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、酰胺基、氰基和硝基;

[0031] m 是 0-4 的整数, 优选是 0。

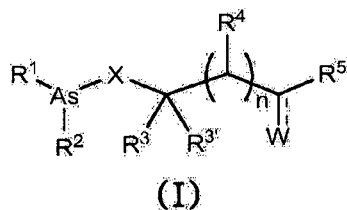
[0032] 由下列的详述, 本发明的其他目的、特征和优点将变得显而易见。但是, 应当理解, 当指明发明的优选实施方案时, 该详述和具体实例仅是以说明的方式给出, 因为由该详述, 在本发明的精神和范围内的各种改变和变更对于本领域技术人员将变得显而易见。

[0033] 发明详述

[0034] 本发明提供很多有机砷化合物。

[0035] 在一些实施方案中, 本发明的有机砷具有式 (I) 结构的或其药学可接受的盐

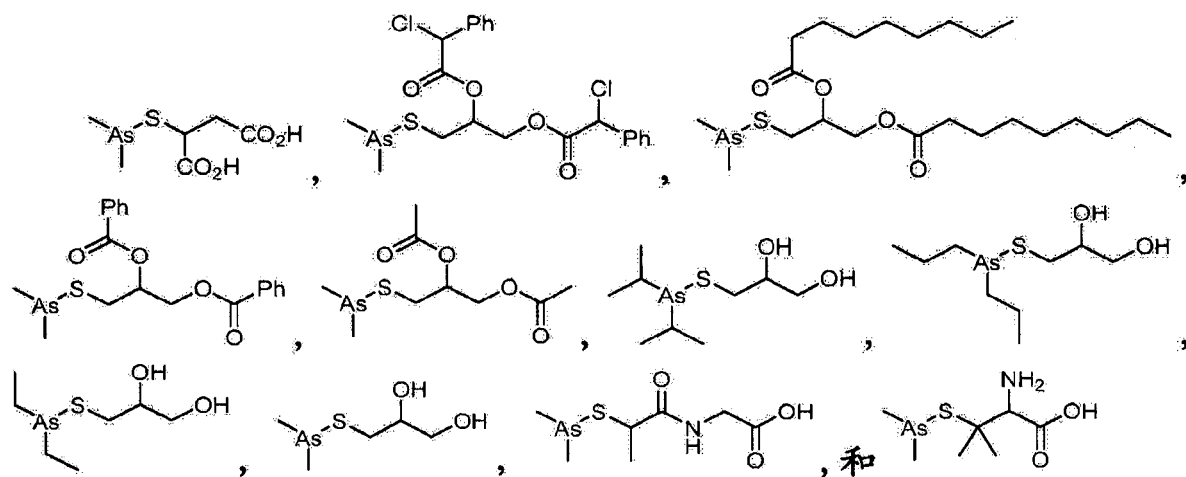
[0036]



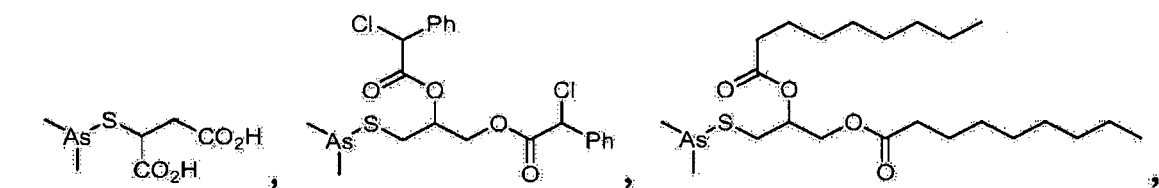
[0037] 其中

- [0038] X 是 S 或 Se, 优选是 S ;
- [0039] W 是 O、S 或 (R) (R), 其中各 R 每次出现时独立地是 H 或 C_{1-2} 烷基, 优选是 O 或 (R) (R) ;
- [0040] n 是 0-20 的整数 ;
- [0041] R^1 和 R^2 独立地是 C_{1-30} 烷基 ;
- [0042] R^3 是 -H、 C_{1-10} 烷基或 C_{0-6} 烷基 -COOR⁶ ;
- [0043] $R^{3'}$ 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、优选是 H ;
- [0044] R^4 是 -OH、-H、-CH₃、氨基、-OC(O) C_{1-10} 芳烷基、-OC(O) C_{1-10} 烷基、-OC(O) 芳基或谷氨酰胺取代基 ;
- [0045] 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、-OC(O) 芳基或甘氨酸取代基 ; 和
- [0046] R^6 是 H 或 C_{1-10} 烷基, 优选是 H。
- [0047] 在一些实施方案中, W 是 (R) (R), 各 R 每次出现时独立地是 H 或 C_{1-2} 烷基。在一些这样的实施方案中, 各 R 每次出现时都是 H。
- [0048] 在一些实施方案中, n 是 0 或 1, 优选是 1。在一些实施方案中, n 是 2-20 的整数, 优选是 5-20 或 9-14 的整数。
- [0049] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地是 C_{11-30} 烷基, 优选是 C_{12-28} 烷基、 C_{13-25} 烷基、 C_{14-22} 烷基或甚至 C_{15-20} 烷基。
- [0050] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 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。
- [0051] 在一些实施方案中, R^3 是 -H 或 C_{0-6} 烷基 -COOR⁶。在一些这样的实施方案中, R^3 选自 -COOR⁶、-CH₂COOR⁶、-CH₂CH₂COOR⁶、-CH(CH₃)COOR⁶、-CH(CH₂CH₃)COOR⁶ 或 -CH₂CH₂CH₂COOR⁶, 其中 R^6 是 C_{1-10} 烷基。
- [0052] 在一些实施方案中, R^3 是 C_{1-10} 烷基。在这样一些优选的实施方案中, R^3 选自甲基、乙基、丙基和异丙基, 优选是甲基。
- [0053] 在一些实施方案中, $R^{3'}$ 选自氨基、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} 烯基和 C_{1-10} 炔基。在优选的这样的实施方案中, $R^{3'}$ 选自芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羧基, C_{1-10} 烯基和 C_{1-10} 炔基。
- [0054] 在一些实施方案中, R^4 选自 -OH、-H、-CH₃、-OC(O) C_{1-10} 芳烷基、-OC(O) C_{1-10} 烷基和 -OC(O) 芳基。在一些这样的实施方案中, R^4 选自 -OC(O) C_{1-10} 芳烷基、-OC(O) C_{1-10} 烷基和 -OC(O) 芳基。
- [0055] 在一些实施方案中, R^4 是氨基。在一些这样的实施方案中, R^4 是 NH₂。
- [0056] 在一些实施方案中, R^4 是谷氨酰胺取代基。
- [0057] 在一些实施方案中, R^5 选自氰基、 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} 烷基和 -OC(O) 芳基。
- [0058] 在一些实施方案中, X 是 S, W 是 (R) (R), 其中各 R 每次出现时是 H, n 是 1, R^1 和 R^2 独立地选自甲基、乙基、丙基和异丙基, R^3 和 $R^{3'}$ 是 H, R^4 选自 OH、-OC(O) C_{1-10} 芳烷基、-OC(O) C_{1-10} 烷基和 -OC(O) 芳基, R^5 选自 OH、-OC(O) C_{1-10} 芳烷基、-OC(O) C_{1-10} 烷基和 -OC(O) 芳基。

[0061]

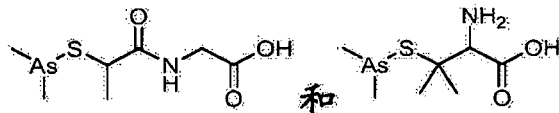


[0064]





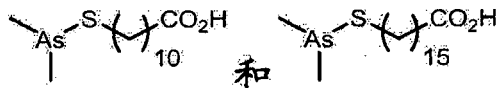
[0068]



[0069] 或其药学可接受的盐。

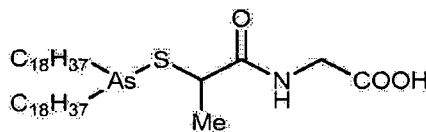
[0070] 在一些实施方案中,式(I)的化合物选自

[0071]



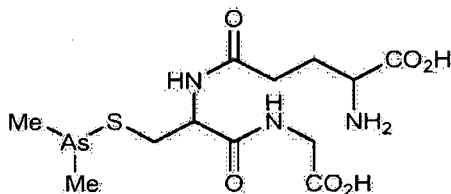
[0072] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是

[0073]



[0074] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是

[0075]

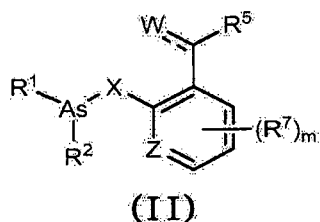


[0076] 或其药学可接受的盐。

[0077] 如果存在手性中心,所有异构形式都在本发明的范围内。至于立体化学,遵守确定绝对立体化学的 Cahn-Ingold-Prelog 规则。这些规则,例如在 Organic Chemistry, Fox 和 Whitesell; Jones 和 Bartlett Publishers, Boston, MA (1994); Section 5-6, pp 177-178 中进行了描述,将该部分通过参考引入本文。

[0078] 在一些实施方案中,该有机砷是具有式(II)结构的化合物

[0079]



[0080] 其中

[0081] X 是 S 或 Se, 优选是 S;

[0082] W 是 O、S 或 (R) (R), 其中各 R 每次出现时独立地是 H 或 C₁₋₂烷基, 优选是 O;

[0083] Z 是 CH 或 N;

[0084] R¹和 R²独立地是 C₁₋₁₀烷基, 优选是 R¹和 R²独立地选自甲基、乙基、丙基和异丙基;

和

[0085] 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、-OC(O) 芳基或甘氨酸取代基, 优选是 OH;

[0086] R^6 是 H 或 C_{1-10} 烷基;

[0087] R^7 选自卤素、-OH、 C_{0-6} 烷基 -COOR⁶、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、酰胺基、氰基和硝基;

[0088] m 是 0-4 的整数, 优选是 0。

[0089] 在一些实施方案中, W 是 (R) (R), 各 R 每次出现时独立地是 H 或 C_{1-2} 烷基。在一些这样的实施方案中, 各 R 每次出现时是 H。

[0090] 在一些实施方案中, R^5 选自氰基、 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} 烷基和 -OC(O) 芳基。

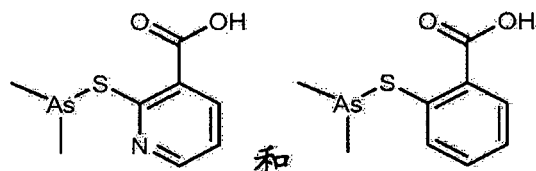
[0091] 在一些实施方案中, X 是 S, W 是 O, R^1 和 R^2 独立地选自甲基、乙基、丙基和异丙基, R^5 是 OH。在一些这样的实施方案中, R^1 和 R^2 是相同的, 一起选自甲基、乙基、丙基和异丙基。在一些这样的实施方案中, R^1 和 R^2 都是甲基。

[0092] 在一些实施方案中, Z 是 N。

[0093] 在一些实施方案中, Z 是 CH。

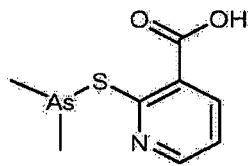
[0094] 在一些实施方案中, 式 (II) 的化合物选自

[0095]



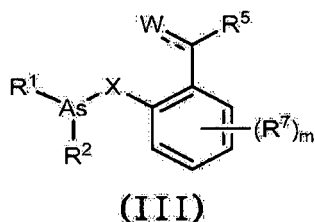
[0096] 在一些实施方案中, 式 (II) 的化合物是

[0097]



[0098] 在其他实施方案中, 有机砷是具有式 (III) 结构的化合物

[0099]



[0100] 其中

[0101] X 是 S 或 Se, 优选是 S;

[0102] W 是 O、S 或 (R) (R), 其中各 R 每次出现时独立地是 H 或 C_{1-2} 烷基, 优选是 O;

[0103] 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;和

[0104] R^5 是 $-OH$ 、氰基、 C_{1-10} 烷氧基、氨基、 O -芳烷基、 O -芳烷基、 $-OC(O)C_{1-10}$ 芳烷基、 $-OC(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-OC(O)$ 芳基或甘氨酸取代基,优选是 OH ;

[0105] R^6 是 H 或 C_{1-10} 烷基;

[0106] R^7 选自卤素、 $-OH$ 、 C_{0-6} 烷基、 $-COOR^6$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、酰胺基、氰基和硝基;

[0107] m 是 $0-4$ 的整数,优选是 0 。

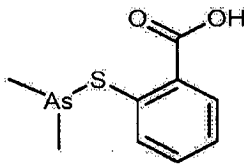
[0108] 在一些实施方案中, W 是 (R) ,各 R 每次出现时独立地是 H 或 C_{1-2} 烷基。在一些这样的实施方案中,各 R 每次出现时是 H 。

[0109] 在一些实施方案中, R^5 选自氰基、 C_{1-10} 烷氧基、氨基、 O -芳烷基、 $-OC(O)C_{1-10}$ 芳烷基、 $-OC(O)C_{1-10}$ 烷基和 $-OC(O)$ 芳基。

[0110] 在一些实施方案中, X 是 S , W 是 O , R^1 和 R^2 独立地选自甲基、乙基、丙基和异丙基, R^5 是 OH 。在一些这样的实施方案中, R^1 和 R^2 是相同的,一起选自甲基、乙基、丙基和异丙基。在一些这样的实施方案中, R^1 和 R^2 都是甲基。

[0111] 在一些优选的实施方案中,式(II)的化合物具有下列结构

[0112]



[0113] 本发明还提供药物组合物,包含式(I)、式(II)或式(III)或其药学可接受的盐和药学可接受的稀释剂或载体。在一些实施方案中,该药物组合物是 pH 大于约 5 ,优选在约 5 -约 8 的范围,更优选在约 5 -约 7 的范围的水溶液。

[0114] 本发明的另一个方面提供一种治疗癌症的方法,包括施用治疗有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物。

[0115] 本发明也涉及式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其药学可接受的盐在制备治疗癌症的药物中的应用。

[0116] 在一些实施方案中,所述癌症选自实体瘤,例如脑、肺、肝、脾、肾、淋巴结、小肠、胰腺、血细胞、骨、结肠、胃、乳、子宫内膜、前列腺、睾丸、卵巢、中枢神经系统、皮肤、头和颈、食道或骨髓瘤,或者血液性癌,例如白血病、急性前髓细胞性白血病、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白血病。在一些这样的实施方案中,所述癌症是选自急性和慢性白血病的白血病。

[0117] 在一些实施方案中,所述癌症是选自非-Hodgkin's和Hodgkin's淋巴瘤的淋巴瘤。在一些实施方案中,非-Hodgkin's淋巴瘤选自外周T-细胞淋巴瘤(PTCL)、弥漫性大B-细胞淋巴瘤和边缘区淋巴瘤。在一些实施方案中,Hodgkin's淋巴瘤是Hodgkin's结节性硬化。

[0118] 因此,在另一个方面,本发明包括一种治疗癌症患者的方法,包括给所述患者施用包含式I、式II或式III的化合物的组合物或上述的药物组合物。化合物的治疗有效量可以是 $0.1-1000mg/kg$, $1-500mg/kg$ 或 $10-100mg/kg$ 。在具体的实施方案中,该方法可以包括

每日施用所述组合物。还应当注意, 治疗方法可以包括多次施用。该方法可以包括每日例如通过注射来施用所述化合物。也可以使用说明书中所述的可替代的施用途径和方法, 施用方式主要取决于癌症的类型和位置。在一些实施方案中, 该方法还包括给所述患者施用一种或多种其他药物。其他药物可以是全-反式-维甲酸、9-顺式维甲酸、Am-80 或抗坏血酸。同时也关注与本发明的方法一起使用其他辅助癌症疗法, 例如化学疗法、放射疗法、基因疗法、激素疗法和本领域已知的其他癌症疗法。

[0119] 也关注各种施用方法, 包括局部、全身性、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、动脉内、瘤内、施用于肿瘤血管、腹膜内、气管内、肌内、内窥镜、内部损伤、经皮、皮下、局部、鼻、颊、粘膜、阴肛部、直肠等等施用。

[0120] **定义**

[0121] 术语“ C_{x-y} 烷基”是指取代或非取代的饱和烃基, 包括在链中包含 $x-y$ 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_6 烷基是指该基团在末端位置时为氢, 如果中间则为键。术语“ C_{2-y} 烯基”和“ C_{2-y} 炔基”是指取代或非取代的不饱和脂肪基团, 在长度和可能的取代方面与上述烷基类似, 但是分别包含至少一个双或叁键。

[0122] 术语“ C_{1-6} 烷氧基”是指具有与其相连的氧的 C_{1-6} 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, 烷基的取代基使得烷基成为醚或类似于烷氧基。

[0123] 本文使用的术语“ C_{1-6} 芳烷基”是指被芳基取代的 C_{1-6} 烷基。

[0124] 本文使用的术语“芳基”包括 5-, 6- 和 7- 元取代或非取代的单环芳香基团, 其中环的各原子都是碳。术语“芳基”也包括具有两个或更多个环的多环系统, 其中两个或多个碳是两个相邻环共有的, 所述至少一个环是芳香族的, 例如其他环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和 / 或杂环基。芳基包括苯、萘、菲、苯酚、苯胺等。

[0125] 本文使用的短语“药学可接受的”是指那些配体、物质、组合物和 / 或剂型, 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不会有过度的毒性、刺激、变应性应答或者其他问题或并发症, 与合理的受益 / 风险比相当。

[0126] 术语“预防”是本领域公知的, 当用于情况例如局部复发 (例如疼痛), 疾病例如癌症, 复杂的综合征例如心力衰竭或任何其他医学情况时, 是本领域都容易理解的, 包括施用组合物, 相对于给未接受组合物的患者, 该组合物在患者中降低了医学疾病的频率或延迟其发生, 减轻其症状。因此, 癌症的预防包括, 例如, 相对于未治疗的对照人群, 在接受预防性治疗的患者群中减少了可检测的癌生长的数量, 和 / 或相对于未治疗的对照人群, 在治疗的人群中延迟了可检测的癌生长的出现, 例如, 通过统计和 / 或临床显著量。感染的预防包括, 例如, 相对于未治疗的对照人群, 在治疗的人群中减少了感染的诊断数量, 和 / 或, 相对于未治疗的对照人群, 在治疗的人群中延迟了感染症状的发生。疼痛的预防包括, 例如, 相对于未治疗的对照人群, 在治疗的人群中减轻了患者所感受的痛觉强度, 或者可替代地, 延迟了痛觉。

[0127] 术语“预防性或治疗性”处理是本领域公知的, 包括给宿主施用一种或多种所述组合物。如果在不希望有的情况 (例如宿主动物的疾病或其他不希望有的情况) 的临床表现前施用, 那么该治疗是预防性的 (即它防止宿主出现所述不希望有的情况), 而如果在不希望有的情况的临床表现后施用, 该治疗则是治疗性的 (即它意欲减轻、缓解或稳定已存在

的不希望有的情况或其副作用)。

[0128] 术语“取代的”是指在骨架的一个或多个碳上具有取代氢的取代基的部分。可以理解,“取代”或“被……取代”包括下列暗示,即条件是这种取代符合所取代原子和取代基所允许的化合价,并且所述取代产生了稳定的化合物,例如不会自发地例如通过重排、环化、消除等发生转化。应当注意,本文使用的术语“取代的”包括有机化合物所有允许的取代基。就广义的方面而言,允许的取代基包括有机化合物的非环状和环状的、有支链和无支链的、碳环或杂环的、芳香族和非芳香族的取代基。对于合适的有机化合物,所述允许的取代基可以是一个或多个,可以相同或不同。出于本发明的目的,杂原子例如氮可以具有氢取代基和/或本文所述有机化合物任何允许的满足所述杂原子化合价的取代基。取代基可以包括,例如卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧基羰基、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、磷酸根、碳磷酸根、膦基、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸根、磺酸根、氨磺酰基、磺胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基或者芳香或杂芳香部分。本领域技术人员将会理解,如果合适,烃链上取代的部分自身也可以被取代。

[0129] 在治疗方法中,化合物的“治疗有效量”是指当作为期望的给药方案施用(于哺乳动物,优选人)时,根据所要治疗的疾病或病症的临床可接受标准或化妆目的,以适用于任何医学治疗的合理受益/风险比减轻症状、改善疾病或延缓疾病状况发生的制剂中化合物的量。

[0130] 本文使用的术语“方案”是治疗癌症的一种或多种治疗剂的预定方案。因此,当治疗剂“单独”施用时,该方案不包括使用另一种治疗剂治疗癌症。

[0131] 在一些实施方案中,该化合物是每日施用,每四周5天。在一些实施方案中,该化合物是每日施用1次,每四周5天,优选是连续5天。在一些可替代的实施方案中,该化合物是三周中一周施用2天,然后停药1周。在一些这样的实施方案中,该化合物是三周中一周连续2天或非连续2天(例如,给药间隔1,2,3或甚至4天)施用,然后停药1周。在一些实施方案中,这些方案可以不定期地重复。

[0132] 在一些实施方案中,所述给药是通过静脉施用。在一些可替代的实施方案中,所述给药是通过口服施用。在一些这样的实施方案中,该化合物是以约200-420mg/m²或约250-350mg/m²的剂量静脉施用的。在一些实施方案中,该化合物是以约200,约250,约300,约350,约400或甚至约420mg/m²的剂量静脉施用的。在一些实施方案中,该化合物是以300-约700mg或约400-约600mg的每日总剂量口服的。在一些实施方案中,该化合物是以300,约400,约500,约600或甚至约700mg的每日总剂量施用的。

[0133] 本文使用的术语“治疗”(“treating”或“treatment”)包括以一定的方式逆转、减轻或缓解疾病的症状、临床体兆和根本的病理学,以改善或稳定患者的情况。

[0134] 无机和有机砷(Organic Arsenicals)的毒性

[0135] 三氧化二砷的使用受到其毒性的限制。另一方面,OA的毒性要小得多,为此无机砷体内甲基化为OA被认为是一种解毒反应。OA单甲基次肿酸和二甲基次肿酸是无机砷的初级代谢产物(Hughes等人,1998)。无机砷包括三氧化二砷,对于很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。无机砷对肝具有特别强的毒性,导致浸润(infiltration)、中心性坏死和肝硬化(IARC, 1980; ACGIH, 1991; Beliles等

人, 1994 ;Goyer 等人, 1996)。现在有充分的证据表明, 无机砷化合物是人皮肤和肺的致癌物 (Goyer 等人, 1996)。

[0136] 给定砷的毒性与其从体内的清除速率和其组织蓄积程度有关 (Beliles 等人, 1994)。一般而言, 毒性按下列顺序逐渐增强: 有机砷 $<As^{5+}<As^{3+}$ (包括三氧化二砷) $<$ 肿。与无机砷不同, 在文献中还未有报道由于 OA 而中毒死亡或严重的病例。因此, 由于甲基化的 OA 毒性较低、排泄迅速且滞留少, 在哺乳动物中无机砷的甲基化被认为是一种解毒机制 (Beliles 等人, 1994 ;Goyer 等人, 1996)。一个好例子是有机化合物二甲基次肿酸, 它是大多数哺乳动物暴露于无机砷包括三氧化二砷后排泄的主要尿代谢产物。在小鼠中进行了体内毒性研究, 在腹膜内施用三氧化二砷后, LD_{50} (50% 的动物死于急性毒性时的剂量) 是 10mg/kg (Investigator's Brochure, 1998), 而在施用二甲基次肿酸后 LD_{50} 是 500mg/kg (MSDS, 1998)。

[0137] 癌症治疗

[0138] 本发明的有机砷可以用于治疗各种癌症, 包括任何的实体瘤和任何的血液性癌症, 包括白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、脊髓发育不良或骨髓增殖病。有机砷也可以用于治疗已经对其他形式的治疗无效的血液性癌症。

[0139] 在一些实施方案中, 所述癌症是选自非-Hodgkin's 和 Hodgkin's 淋巴瘤的淋巴瘤。在一些实施方案中, 非-Hodgkin's 淋巴瘤选自外周 T- 细胞淋巴瘤 (PTCL)、弥散性大 B- 细胞淋巴瘤和边缘区淋巴瘤。在一些实施方案中, Hodgkin's 淋巴瘤是 Hodgkin's 结节性硬化。

[0140] 淋巴瘤是当淋巴细胞一帮助保护身体免于感染和疾病的白血细胞一开始行为异常时发生的血癌的一种类型。异常的淋巴细胞会比正常细胞分裂的更快, 或者它们可以比预想的活的更长。淋巴瘤可以发生于身体的很多部分, 包括淋巴结、脾、骨髓、血液或其他器官。淋巴瘤主要有两种类型: Hodgkin 淋巴瘤和非-Hodgkin 淋巴瘤 (NHL)。

[0141] 外周 T- 细胞淋巴瘤是由成熟 T- 细胞 (而非 B- 细胞) 构成的肿瘤。外周 T- 细胞淋巴瘤例如血管免疫母细胞性 T- 细胞淋巴瘤或间变性大细胞淋巴瘤可以发生于淋巴结, 而其他例如皮下脂膜炎样 T- 细胞淋巴瘤、鼻 NK/T- 细胞淋巴瘤或肠 T- 细胞淋巴瘤可以发生于结外部位。

[0142] 大细胞淋巴瘤是淋巴瘤最常见的类型。这些癌症可以发生在淋巴结或结外位点, 包括胃肠道、睾丸、甲状腺、皮肤、乳房、中枢神经系统或骨, 可以是局部性或者全身性的 (全身扩散)。

[0143] 缘区癌是无痛的 B- 细胞淋巴瘤, 可以发生于淋巴结外 (结外) 或淋巴结内 (结内)。根据淋巴瘤的位置, 它们分成两类。粘膜相关淋巴样组织淋巴瘤 (也称 MALT 或 MALTomas) 是边缘区淋巴瘤的一类形式, 影响淋巴结外的区域 (例如胃肠道、眼睛、甲状腺、唾液腺、肺或皮肤)。结边缘区 B- 细胞淋巴瘤不常见, 有时称作单核细胞样 B- 细胞淋巴瘤。

[0144] 在 Hodgkin's 结节性硬化中, 相关的淋巴结包含由 Reed-Sternberg 细胞和正常白血细胞混合组成的区域。淋巴结通常包含突起的瘢痕组织, 因此命名为结节性硬化 (瘢痕化)。该亚型是最常见的, 构成 Hodgkin's 淋巴瘤的所有病例的 60% -75%。

[0145] 药物组合物

[0146] 包含至少一种有机砷或其他活性成分的药物组合物的制备是本领域技术人员根

据本发明的内容已知的,例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, 将其通过参考引入本文。此外,对于动物(例如,人)的施用,应当理解的是,制备应当满足 FDA Office of Biological Standards 所要求的无菌、致热原性、一般安全和纯度标准。

[0147] 本文使用的“药学可接受的载体”包括如本领域普通技术人员已知的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如,抗菌剂、抗真菌剂)、等张剂、延迟吸收剂、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、色素、类似物质及其组合(参见,例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329, 将其通过参考引入本文)。除了与活性成分不相容的任何常规载体以外,也要关注其在治疗性或药物组合物中的应用。

[0148] 所述有机砷可以与不同类型的载体混合,这取决于它是否以固体、液体或气雾剂形式使用,以及它是否需要灭菌以用于施用途例如注射。本发明可以如本领域普通技术人员已知(参见,例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, 将其通过参考引入本文),通过静脉内、皮内、动脉内、腹膜内、内部损伤、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、瘤内、肌内、腹膜内、皮下、结膜下、血管内、粘膜内、心包内、脐带内、眼内、口服、局部、定位、注射、输注、连续输注、局部输注直接淋洗靶细胞、通过导管、通过灌洗、在脂类组合物(例如脂质体)中或通过其他方法或上述的任意组合施用。

[0149] 可以通过物理和生理因素确定施用于患者的本发明的组合物的实际剂量,所述因素是例如体重、情况的严重度、所要治疗的疾病的类型、先前或同时治疗的介入、患者的特发症和施用途。负责施用的医师在任何情况下都会确定组合物中一种或多种活性成分的浓度和用于患者个体的适当剂量。

[0150] 在一些实施方案中,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,例如,活性化合物可以占单位重量的约 2% - 约 75% 或约 25% - 约 60%, 及由其可推导出的任意范围。在其他非限制性的例子中,一个剂量也可以包含每次施用约 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 - 约 1000mg/kg/ 体重或更多, 及由其可推导出的任意范围。在由本文所列的数字可推导的范围的非限制性例子中,根据上述的数字,可以施用约 10mg/kg/ 体重 - 约 100mg/kg/ 体重等的范围。

[0151] 在任何情况下,该组合物可以包含各种抗氧化剂,以防止一种或多种组分氧化。此外,可以通过引入防腐剂例如各种抗细菌和抗真菌剂包括但不限于尼泊金类(例如,尼泊金甲酯、尼泊金丙酯)、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞或其组合来预防微生物的活动。

[0152] 有机砷可以以游离碱、中性或盐的形式配制到组合物中。药学可接受的盐包括与无机碱例如氢氧化钠、钾、铵、钙或铁,或有机碱例如异丙胺、三甲胺、组氨酸或普鲁卡因产生的游离羧基形成的盐。

[0153] 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）、脂类（例如，甘油、植物油、脂质体）及其组合。维持适当的流动性，可以通过包括例如，使用包衣，例如卵磷脂；通过分散在载体例如液体多元醇或脂类中来保持需要的粒径；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。在很多情况下，优选包括等张剂，例如糖、氯化钠或其组合。

[0154] 制备无菌注射溶液，包括将活性化合物掺入到具有上述列举的各种其他成分的需要量的适当溶剂中，如果需要，然后过滤灭菌。一般地，制备分散液包括，将各种无菌活性成分掺入到包含基础分散介质和/或其他成分的无菌载体中。在用于制备无菌注射溶液、混悬液或乳液的无菌粉末的情况下，优选的制备方法是真空干燥或冷冻干燥技术，由其先前无菌过滤的液体介质得到活性成分和任意其他需要成分的粉末。如果必要，液体介质应当适当缓冲，并在注射前首先用足够的盐水或葡萄糖使该液体介质成为等张的。也关注用于直接注射的高浓缩组合物的制备，其中使用 DMSO 作为溶剂有望得到极其迅速的渗透，将高浓度的活性剂递送到较小区域。

[0155] 该组合物在制造和储藏条件下必须是稳定的，并能防止微生物例如细菌和真菌的污染活性。因此，优选的组合物具有大于约 5，优选是约 5-约 8，更优选是约 5-约 7 的 pH。应当认识到，内毒素污染应当尽量保持在安全水平，例如，小于 0.5ng/mg 蛋白质。

[0156] 在具体的实施方案中，可以通过在组合物中使用延迟吸收剂例如单硬脂酸铝、明胶或其组合来使可注射组合物延长吸收。

[0157] 联合治疗

[0158] 本发明的一个方面是，所述有机砷可以与其他药物或治疗方法、优选另一种癌症疗法联合使用。所述有机砷可以间隔数分钟至数周，在另一种药物治疗之前或之后使用。在另一种药物和表达形式 (expression construct) 分别用于细胞的实施方案中，一般应当确保各递送之间不会经过足够长的时间，而应当使药物和表达形式仍然能对细胞显示有利的联合效果。例如，在这些情况下，关注的是，一种药物可以 2、3、4 或更多种形式与所述有机砷基本上同时（即在小于约 1 分钟内）接触细胞、组织或有机体。在其他方面，一种或多种药物可以在施用有机砷之前和/或之后约 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 - 约 48 小时内施用。在一些其他的实施方案中，药物可以在施用有机砷之前和/或之后约 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-约 21 天内施用。但是在一些情况下，可能需要显著延长治疗的时间，其中各次施用之间间隔数周（例如，约 1，约 2，约 3，约 4，约 5，约 6，约 7 或约 8 周或更长）。

[0159] 可以使用各种组合，所述有机砷是“A”，可以是任何其他药物的第二药物是“B”：

[0160] A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/BB/A/B/B B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/AB/B/A/A B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/AA/A/B/A

[0161] 考虑到毒性,给患者施用本发明的治疗组合物要遵守施用化学治疗剂的一般方案。如果必要我们期望重复该治疗周期。同时应当关注,各种标准的疗法或辅助癌症疗法,以及手术介入也可以与所述神药物联用。这些疗法包括但不限于化学疗法、放射疗法、免疫疗法、基因疗法和外科手术。下面的部分描述了一些辅助癌症疗法:

[0162] 化学疗法

[0163] 癌症治疗也包括基于化学和放射治疗的各种组合疗法。组合化疗治疗剂包括,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、亚硝脲、放线菌素、柔红霉素、多柔比星、博来霉素、普卡霉素、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-蛋白转化酶抑制剂、反铂、5-氟脲嘧啶、长春花新碱、长春碱和甲氨蝶呤或上述物质的任何类似物或衍生变体。

[0164] 放射疗法

[0165] 导致 DNA 损害并已经广泛应用的其他因素包括公知的 γ -射线、X-射线和/或直接递送到肿瘤细胞的放射性同位素。也关注其他形式的 DNA 损害因素,例如微波和 UV-辐射。最可能的是,所有这些因素都对 DNA、DNA 的前体、DNA 的复制和修复以及同源染色体的组装和保持具有范围广泛的损害。X-射线的剂量范围是从长期 (3-4 周) 每日剂量范围 50-200 伦琴至单剂量 2000-6000 伦琴。放射性同位素的剂量范围很大,这取决于同位素的半衰期、所发出辐射的强度和类型以及被瘤细胞的吸收。当应用于细胞时,本文使用的术语“接触”和“暴露”描述这样一个过程,通过该过程,治疗构造和化疗或放疗试剂递送到靶细胞或位于和靶细胞直接毗连的位置。为了实现细胞杀死或停滞,两种试剂以组合的有效剂量递送到细胞来杀死细胞或阻止它分裂。

[0166] 免疫疗法

[0167] 通常,免疫疗法依赖于免疫效应细胞和分子的使用来靶向和破坏癌细胞。该免疫效应物可以是例如肿瘤细胞表面某种标记物的特异性抗体。所述抗体单独可以用作治疗效应物或者它可以补充其它细胞来事实上完成细胞杀死。该抗体也可以缀合到药物或毒素 (化疗的、放射性核苷、蓖麻毒素 A 链、霍乱毒素、百日咳毒素等) 上,且只用作靶向剂。可替代地,该效应物可以是载有与肿瘤细胞靶直接或间接作用的表面分子的淋巴细胞。各种效应细胞包括细胞毒性 T 细胞和 NK 细胞。

[0168] 因此,免疫疗法可用作与基因疗法结合的联合治疗的一部分。组合治疗的通常途径在下面讨论。通常,肿瘤细胞必须负荷某种易于被靶向的标记物,即,其在大多数其它细胞上不存在。在本发明的内容中,存在许多肿瘤标记物,并且它们全都适合被靶向。普通的肿瘤标记物包括癌胚抗原、前列腺特异性抗原、泌尿系肿瘤相关抗原、胚胎抗原、酪氨酸酶 (p97)、gp68、TAG-72、HMFG、唾液酸路易斯抗原 (Sialyl Lewis Antigen)、MucA、MucB、PLAP、雌激素受体、层粘连蛋白受体、erb B 和 p155。

[0169] 基因疗法

[0170] 在另一个实施方案中,第二治疗是第二基因疗法,其中在第一治疗剂之前、之后或与之同时施用治疗性多核苷酸。传递与编码基因产物的载体结合的治疗剂将对靶组织具有联合抗过增生效果。

[0171] 外科手术

[0172] 接近 60% 的癌症患者会进行某种类型的外科手术, 其包括预防、诊断或分类、治疗和姑息性手术。治疗手术是可以与其它治疗例如本发明的治疗、化学疗法、放射疗法、激素疗法、基因疗法、免疫疗法和 / 或可替代的疗法结合使用的癌症治疗方法。治疗手术包括所有或其中一部分癌组织被物理移除、切断和 / 或破坏的切除术。肿瘤切除术是指物理移除至少部分肿瘤。除肿瘤切除术外, 外科手术治疗包括激光手术、冷冻手术、电外科手术和显微控制手术 (Mohs' 手术)。此外, 还需要关注的是, 本发明可以与移除浅表癌、初期癌或偶然量的正常组织结合使用。

实施例

[0173] 下面所包括的实施例是用于说明本发明的优选实施方案。本领域技术人员应当认识到, 下面的实施例所公开的技术代表了本发明人所发现的在本发明的实施中功能良好的技术, 因此可以认为构成了其实施的优选方式。但是, 根据本发明的内容, 本领域技术人员将会认识到, 可以在所公开的具体实施方案中做出很多改变, 并仍能得到相似或类似的结果而不脱离本发明的精神和范围。

[0174] 实施例 1

[0175] S-二甲基胍基-巯代琥珀酸 (MER1)、S-二甲基胍基-水杨酸 (SAL1) 和 S-(二甲基胍基) 谷胱甘肽 (SGLU1) 的合成

[0176] MER-1: 在 250mL 圆底烧瓶中, 将巯基琥珀酸 4.5g, 置于 100mL 的聚乙醚 (glyme) (1, 2-二甲氧基乙烷) 中。滴加 4mL 的二甲基氯胍 (0.03mol), 然后滴加 4mL 的二乙胺 (0.04mol), 重复滴加。在室温下将该反应混合物搅拌 20 小时。形成盐酸二乙胺的白色沉淀, 并过滤分离。通过减压蒸发极大地减小 MER1 的聚乙醚溶液的体积。过滤分离 MER1 的白色结晶并用冷蒸馏水洗涤。然后将该无色结晶产物在乙醇-水中重结晶, 至 150°C 的恒定熔点。

[0177] SAL-1: 在 100mL 烧瓶中, 置入 5g 的 2-巯基苯甲酸 (巯代水杨酸)、75mL 的聚乙醚、5mL 的二甲基氯胍和 5mL 二乙胺。将该混合物在氮气大气下回流 1 小时, 并在室温下搅拌过夜。过滤分离盐酸二乙胺的沉淀。减压缓慢蒸发滤液, 直至分离出产物的结晶。将蒸发后的包含产物的溶液在冰中冷冻, 并过滤该冷溶液。将该产物的结晶在乙醇中重结晶, 至 97°C 的恒定熔点。

[0178] SGLU-1: 将谷胱甘肽 (14.0g, 45.6mmol) 在聚乙醚中快速搅拌, 同时滴加二甲基氯胍 (6.5g, 45.6mmol)。然后将吡啶 (6.9g, 91.2mmol) 加入到上述浆体中, 然后混合物加热至回流。立即移去加热, 将该混合物在室温下搅拌 4 小时。分离所得不溶性固体并在乙醇中重结晶, 得到作为盐酸吡啶复合物的 4 (75% 收率): mp 115-118°C; NMR (D₂O) δ 1.35 (s, 6H), 1.9-4.1 (m's, 10H), 7.8-9.0 (m, 5H); 质谱 (m/e) 140, 125, 110, 105, 79, 52, 45, 36。该物质不可用于本文所述的实施例, 但是可以用于如 Banks, C. H., 等人 (J. Med. Chem. (1979) 22: 572-575) 所述的生物测定, 将该文献以整体通过参考引入本文。

[0179] 实施例 2

[0180] S-二甲基胍基谷胱甘肽的替代合成

[0181] 下面的方法描述了制备 S-二甲基胍基谷胱甘肽的方式。如果保持各自的比例, 所使用的量可以相同比例扩大或减少。

[0182] 二甲基氯肿。

[0183] 二甲基次肿酸, $(\text{CH}_3)_2\text{As}(\text{O})\text{OH}$ 是由 Luxembourg Chemical Co., Tel Aviv, Israel 提供的。该产品带有其纯度的说明, 并以 99.7% 纯度提供。将该二甲基次肿酸溶于水-盐酸, 至 pH 3。让二氧化硫气流通过该溶液约 1 小时。分离二甲基氯肿为重的无色油状物。用分液漏斗分离两种液相, 即水 / $(\text{CH}_3)_2\text{AsCl}$ 。将氯二甲基肿萃取到二乙醚中, 并用无水硫酸钠干燥该醚溶液。然后将干燥后的溶液转移到蒸馏瓶中, 将其缓慢加热以蒸发醚。通过蒸馏精制剩余的液体, 即二甲基氯肿。收集 106-109°C 的馏分。无色油状的产物在 1.65ppm 现实了简单的 ^1H NMR 共振。

[0184] S-二甲基肿基谷胱甘肽。

[0185] 在 500mL 烧瓶中, 使用接受自 Aldrich Chemical Co., 纯度为 98% 的 7g 的谷胱甘肽, 并溶于 250mL 的 1, 2-二甲氧基乙烷。向该溶液中加入 3.3g 的二甲基氯肿。然后加入 3.5g 的吡啶 (在用 NaOH 球干燥后再蒸馏)。将该溶液回流 1 小时, 然后在室温下搅拌 3 小时。

[0186] 分离所期望的产物 S-二甲基肿基谷胱甘肽, 为盐酸吡啶复合物。过滤分离该固体, 并用 1, 2-二甲氧基乙烷充分洗涤。然后用无水氯化钙真空干燥。S-二甲基肿基谷胱甘肽吡啶盐酸化物的产量是 10.3g, 熔点是 135-140°C。该物质在实施例 2-12 中用于上述的生物测定。

[0187] 实施例 3

[0188] S-二甲基肿基谷胱甘肽 (GLU) 的无盐酸吡啶的合成

[0189] 使用适当的 Chen (Chen, G. C., 等人 Carbohydrate Res. (1976) 50:53-62) 的方法制备二甲基肿基谷胱甘肽, 将该文献的内容以整体通过参考引入本文, 简言之, 在氮气下, 将二硫代二 (二甲基肿基谷氨酰胺) 溶于二氯甲烷。向该溶液中滴加四甲基二肿, 在氮气和室温下将该反应搅拌过夜, 再暴露于空气 1 小时。然后蒸发该混合物至干燥, 用水洗涤残留物, 并干燥, 得到粗固体, 将其在甲醇中重结晶, 得到 S-二甲基肿基谷胱甘肽。

[0190] 实施例 4

[0191] 不含盐酸吡啶的 S-二甲基肿基谷胱甘肽 (GLU) 的第三种合成方法

[0192] 用 Cullen 等人 (J. Inorg. Biochem. (1984) 21:179-194) 的方法制备 S-二甲基肿基谷胱甘肽, 将该文献的内容以整体通过参考引入本文, 简言之, 在氮气大气和搅拌下将二甲基次肿酸和谷胱甘肽溶于水。所得溶液搅拌 12 小时, 然后减压蒸发至干燥而不加热, 得到固体, 用冷甲醇提取。然后减压蒸发甲醇溶液至干燥, 将所得固体在甲醇 / 水中重结晶, 收集并干燥, 得到 S-二甲基肿基谷胱甘肽。

[0193] 实施例 5

[0194] 二甲基氯肿的制备

[0195] 3L 的三颈圆底烧瓶配有机机械搅拌装置, 附加的漏斗、温度计、氮气进口和置于浴中的干燥管。将该烧瓶负载二甲肿酸 (250g) 和浓 HCl (825mL), 搅拌至溶解。在二甲肿酸完全溶解后, 将该溶液温热至 40°C。向该搅拌溶液中滴加次磷酸 (H_3PO_2) (50% 溶液, 250g), 同时保持反应温度为 40-50°C。在已经加入约 50mL 的 H_3PO_2 后, 溶液变混浊, 将反应温度迅速升高, 同时外部的冷却浴用于将反应温度保持在 40-50°C。继续加入 H_3PO_2 , 并保持反应温度在需要的范围。在加入 H_3PO_2 完成后, 在搅拌的同时将反应保持于 40-45°C 15 分钟。移去外

部浴,并继续搅拌。搅拌该反应,并冷却至 $<30^{\circ}\text{C}$ 。在反应混合物的温度低至 30°C 或更低时,加入二氯甲烷(300mL),搅拌所得混合物,以将产物萃取到二氯甲烷中。停止搅拌,使在半小时内容分层。分离各层,在搅拌的同时用无水硫酸钠干燥二氯甲烷层至少1小时。该混合物可以在氮气大气下静止至多72小时。过滤该有机混合物,除去硫酸钠,通过常压蒸馏除去二氯甲烷。在氮气大气下,通过8"Vigreux或填充柱蒸馏粗剩余产物。在常压下收集bp $104\text{--}106^{\circ}\text{C}$ 的产物馏分。

[0196] S-二甲基肿基谷胱甘肽的制备

[0197] 5L的三颈圆底烧瓶配有机械搅拌装置、温度计、附加的漏斗、氮气进口和置于浴中的干燥管。聚乙烯壶中负载有还原的谷胱甘肽(200g)和去离子水(2L),在氮气大气下搅拌以溶解所有固体。过滤该混合物以除去任何不溶性物质,并将滤液转移到上述5L烧瓶中。在搅拌的同时,加入乙醇,200proof(2L),用冰/甲醇浴冷却该澄清溶液至 $0\text{--}5^{\circ}\text{C}$ 。加入吡啶(120g),然后滴加 Me_2AsCl (120g)至少1小时。将该反应混合物在 $0\text{--}5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌至少2小时,然后移去冷却浴,在氮气大气下,将该混合物温热至室温,并同时搅拌。在氮气大气下,将该反应混合物在室温下搅拌过夜(>15 小时),期间可以沉淀出白色沉淀。在 $35\text{--}45^{\circ}\text{C}$ 下,用真空油泵将反应混合物浓缩成浆体(液体和固体),得到白色固体残留物。尽可能多地除去水,然后用乙醇共蒸发两次,共沸掉最后微量的水。在氮气和室温下将白色固体残留物在乙醇200pf.(5L)中浆化过夜。过滤白色固体,并用乙醇、200pf.(2x500mL),然后用丙酮、ACS(2x500mL)洗涤。将所得固体转移到干燥盘中,用真空油泵在 $25\text{--}35^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥过夜,得到呈白色固体的不含盐酸吡啶鎓的S-二甲基肿基谷胱甘肽,熔点为 $189\text{--}190^{\circ}\text{C}$ 。

[0198] S-二甲基肿基谷胱甘肽的剂型的制备

[0199] 用NaOH或HCl将S-二甲基肿基谷胱甘肽的注射用水(WFI)溶液调节至pH 5.0-5.5。然后通过0.2微米Sartopore 2过滤器过滤所得溶液,使用Flexicon填充单元箱、每个1型硼硅玻璃瓶(Wheaton)中递送150mg。然后在Hull48冷冻干燥单元中通过首先将该所述玻璃瓶载到架子上并以每分钟 0.5°C 的冷却速度降温至 -40°C 来低压冻干上述填充后的玻璃瓶。然后将架温保持在 -40°C 下300分钟。然后以75微米应用真空,以每分钟 0.1°C 的速度将架温升高至 5°C 。然后将架温保持在 5°C 下1000分钟,再以50微米应用真空。然后以每分钟 0.1°C 的速度将架温升高至 25°C ,将架温保持在 25°C 下720分钟。再将架温降低至 5°C 并保持,直至最后的塞紧步骤,此时用氮气将冷冻干燥单元内恢复为640,000mm Torr,用灰色丁基冻干塞塞紧该玻璃瓶,最后铝封条封好,得到呈白色至灰白色饼状的S-二甲基肿基谷胱甘肽,含湿量为1.8%。冻干操作的总时间是47小时。然后用2.0mL无菌水将冻干后的S-二甲基肿基谷胱甘肽重新溶解,得到澄清的无色溶液,最终浓度为每mL中 $75\pm 7.5\text{mg}$ S-二甲基肿基谷胱甘肽,pH为4.5-6.0。

[0200] 实施例6

[0201] 二甲基氯肿(DMCA)的制备

[0202] 在配有机机械搅拌装置、氮气进口、温度计和冰浴的三颈圆底烧瓶(500mL)中负载二甲肿酸(33g, 0.23mol)和浓盐酸(67mL)。在另一个烧瓶中,制备 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (54g, 0.239mol)的浓盐酸(10mL)溶液。在氮气下将所述 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 溶液加入到上述二甲肿酸的HCl溶液中,同时保持温度为 $5^{\circ}\text{C}\text{--}10^{\circ}\text{C}$ 。在加入完成后,移去冰浴,反应混合物在环境温度下搅拌1小时。将反应混合物转移到分液漏斗中,收集上层(有机

物)。用二氯甲烷 (DCM) (2x25mL) 萃取底层。用 1N HCl (2x10mL) 和水 (2x20mL) 洗涤合并的有机萃取液。用 MgSO_4 干燥该有机萃取液, 通过旋转蒸发 (浴温 80°C , 氮气下, 大气压) 除去 DCM。在氮气下再蒸馏残留物。收集 DMCA 的两种馏分。第一馏分包含一些 DCM, 第二馏分具有适当的质量 (8.5g, 26% 收率)。GC 分析确认了产物的鉴定和纯度。

[0203] S-二甲基胂基谷胱甘肽 (SGLU-1) 的制备

[0204] 将在水 / 乙醇 1:1v/v (180mL) 的混合物中的谷胱甘肽 (18g, 59mmol) 混悬液冷却至 5°C 以下, 在惰性大气下用三乙胺 (10mL, 74mmol) 整份处理。将该混合物冷却至 $0-5^\circ\text{C}$, 并在 10 分钟的时间里滴加 DMCA (11g, 78.6mmol), 同时保持温度在 5°C 以下。将该反应混合物在 $0-5^\circ\text{C}$ 下搅拌 4 小时, 过滤分离所得固体。用乙醇 (2x50mL) 和丙酮 (2x50mL) 洗涤产物, 并在室温下真空干燥过夜, 得到 11g (46%) 的 SGLU-1。HPLC 纯度是 97.6% 面积 (3 次注射的平均值), $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{AsN}_3\text{O}_6\text{S}$ 的分析计算值: C, 35.04; H, 5.39; N, 10.12; S, 7.8。实测值: C, 34.92; H, 5.31; N, 10.27; S, 7.68。 ^1H 和 ^{13}C -NMR 与结构吻合。用丙酮 (150mL) 稀释滤液, 并置于冰箱中 2 天。再分离 5.1g (21%) 的 SGLU-1 作为第二步的产物, HPLC 纯度是 97.7% 面积 (3 次注射的平均值)。

[0205] S-二甲基胂基谷胱甘肽 (SGLU-1) 的制备

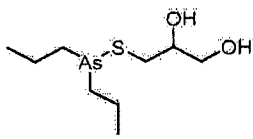
[0206] 在惰性环境下, 在配有机械搅拌器、滴液漏斗和温度计的 3L 三颈烧瓶中制备谷胱甘肽 (114.5g, 0.37mol) 在水 / 乙醇 (1140mL) 1:1 (v/v) 混合物中的混悬液, 并冷却至 5°C 以下。用三乙胺 (63.6mL, 0.46mol) 缓慢处理该混合物 (15 分钟), 同时保持温度在 20°C 以下。将该混合物冷却至 4°C 并搅拌 15 分钟, 然后过滤除去痕量的不溶性物质。将滤液转移到配有机械搅拌器、滴液漏斗、氮气进口和温度计的 3L 三颈烧瓶中, 缓慢加入 DMCA (70g, 0.49mol) (lot#543-07-01-44), 同时保持温度在 $3-4^\circ\text{C}$ 。将反应混合物在 $1-4^\circ\text{C}$ 下搅拌 4 小时, 并在 1 小时里加入丙酮 (1.2L)。将该混合物在 $2-3^\circ\text{C}$ 下搅拌 90 分钟, 过滤分离所得固体。用乙醇 (2x250mL) 和丙酮 (2x250mL) 洗涤产物, 并将该湿润产物悬浮于乙醇 200Proof (2000mL) 中, 过滤分离产物, 用乙醇 (2x250mL) 和丙酮 (2x250mL) 洗涤, 在室温下真空干燥 2 天, 得到 115g (75%) 的 SGLU-1, HPLC 纯度 $>99.5\%$ (在过程测定中)。

[0207] 实施例 7

[0208] GMZ27 的抗癌活性的体外评价

[0209] GMZ27 是一种有机胂, 具有下列结构:

[0210]



[0211] 将其在 72 小时 MTS 分析中进行抗不同人急性髓细胞性白血病 (AML) 细胞株的试验, 发现 IC_{50} 是 $0.56-0.86 \mu\text{M}$ 。其活性高于三氧化二砷对这些细胞株的活性。然后在长期 (7 天) 集落形成测定中评价 GMZ27 的抗白血病活性, 其中细胞在半固体培养基中生长。GMZ27 对由急性或慢性白血病患者得到的人白血病细胞株和白血病细胞具有显著高于三氧化二砷的活性。

[0212] 然后比较 GMZ27 和三氧化二砷的抗癌活性的机制。三氧化二砷 (ATO) 通过数种机

制对 APL 以外的细胞显示抗白血病活性,所述机制包括诱导凋亡,改变细胞内 ROS 的产生而导致细胞 GSH 氧化还原系统改变、细胞分化 / 成熟以及对细胞周期调节可能的效应。

[0213] GMZ27 在诱导凋亡方面比 ATO 更为有效。结果显示,它活化线粒体凋亡途径,因为它改变线粒体膜电位并分裂半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9,但是也代替固有的途径,因为它分裂半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 8。这导致诱导半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 的活性,分裂 PARP 并将锚定蛋白 V 结合到细胞上。

[0214] 用丁硫氨酸硫酸亚胺 (BSO) 预处理白血病细胞会使它们对 GMZ27 更敏感;而用二硫苏糖醇 (DTT) 或 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 预处理会增加细胞内 GSH,使得细胞敏感性降低。这提示,与 ATO 类似,GMZ27 调节白血病细胞中的 GSH 氧化还原系统,但是,它的作用要比 ATO 更早,程度更大。

[0215] 我们发现,通过诱导细胞表面的 CD11b 成熟标记物来判断,低剂量的 GMZ27 部分诱导细胞分化 / 成熟。这种效应与 ATO 相比是边缘性的。GMZ27 对于细胞周期进程没有作用。

[0216] 已经在长期集落形成分析中评价了 GMZ27 对健康供体外周血单核细胞的毒性。GMZ27 对正常细胞的毒性要小于 ATO。

[0217] 在正常 Swiss-Webster 小鼠中进行研究,以确定单剂量注射 GMZ27 的毒性。以死亡率为基础来测定毒性。我们发现,杀死 50% 小鼠的 GMZ27 的浓度 (LD_{50}) 是 100mg/kg。相反,ATO 的 LD_{50} 要低得多,仅为 10mg/kg。

[0218] 实施例 8

[0219] N-(2-S-二甲基肼基硫代丙酰基)甘氨酸的制备

[0220] 将 N-(2-硫丙酰基)甘氨酸 (0.02mol, 3.264g) 置于 1,2-二甲氧基乙烷 (50mL) 中,并滴加二甲基氯肼 (0.025mol, 3.52g)。将该反应混合物在室温下搅拌 4 小时。然后过滤分离盐酸三乙胺的白色沉淀,减压蒸发来减小该溶液的体积。通过柱色谱精制所得残留物,得到需要的产物 (3.5g)。

[0221] 实施例 9

[0222] 2-(S-二甲基肼基)硫代烟酸的制备

[0223] 将 2-巯基烟酸 (0.02mol, 3g) 置于二氯甲烷 (50mL) 中,并滴加二甲基氯肼 (0.025mol, 3.52g)。将该反应在回流下搅拌 4 小时。然后蒸馏除去二氯甲烷,将残留物溶于二乙醚 (50mL),并用水洗涤 (3x)。用 Na_2SO_4 干燥该溶液,过滤,减压浓缩后得到所需要的呈淡黄色固体的产物。

[0224] 实施例 10

[0225] L-(+)-2-氨基-3-(二甲基肼基)硫代-3-甲基丁酸

[0226] 将 L-(+)-2-氨基-3-巯基-3-甲基丁酸 (0.01mol, 1.55g) 置于二氯甲烷 (50mL) 中,滴加二甲基氯肼 (0.015mol, 2.1g) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液,然后滴加三乙胺 (1.6g)。将该混合物搅拌 4 小时,在过滤该反应混合物后,所需要的产物呈浮白的结晶固体。依次用二氯甲烷、乙酸乙酯和丙酮洗涤该结晶固体,得到所需要的产物 (1.6g; mp 107-109°C)。

[0227] 实施例 11

[0228] 在诊断患有晚期淋巴瘤的患者中进行 SGLU-1 (darinaparsin) 的 II 期多中心试验。适合的患者需要治疗,并接受了至少一种前期治疗。患者每 28 天 (1 周期) 中连续 5 天静脉接受 300mg/m² 的 darinaparsin,然后通过标准的判定规则评价有效性和安全性。继续治

疗直至出现毒性或有进展。迄今为止,该研究已选用了22名患者(15例非Hodgkin's[NHL], 7例Hodgkin's);12名女性,10名男性。基线时年龄中位数为60.5岁(范围:28~80), ECOG表现状态 ≤ 2 ,前期治疗的中位数是3(范围:1~6)。13名患者已经接受了至少2周期的SGLU-1,可以评价有效性。其中1人(诊断为外周T-细胞淋巴瘤(PTCL))已经取得了完全应答(CR),3人(分别诊断为弥散性大B-细胞、边缘区和Hodgkin's结节性硬化)已经取得了部分应答(PRs),患NHL的2名患者已经达到稳定的疾病(SD)。在实现PR的边缘区淋巴瘤患者中,没有证据表明存在可视的疾病,但是在从正常胃粘膜表面的随机活组织检查可以检测到微观的疾病。所有反应者都已经重度预治疗(PTCL:CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙) $\times 6$, ICE(异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷) $\times 1$ 和EPOCH(依托泊苷、长春新碱、多柔比星、环磷酰胺和泼尼松) $\times 2$;弥散性B-细胞:RCHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙) $\times 5$, RICE(利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷) $\times 3$ 和放射疗法;边缘区:利妥昔单抗 $\times 8$, RCVP(利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱和泼尼松龙) $\times 1$ 和吉西他滨 $\times 1$;和Hodgkin's:ICE $\times 1$, CBV(环磷酰胺、卡莫司汀和依托泊苷) $\times 1$, 吉西他滨+MDX-060(Medarex) $\times 6$)。SGLU-1已经施用了总共49个周期。认为与药物有关的唯一3级副反应(AE)是喘鸣。在研究时,共有12名患者报告了37例严重副反应(SAEs)。其中,仅有2例是认为与药物相关的SAEs(中性白细胞减少性发热,跌倒)。因此,SLGU-1是耐受性非常好的,并且在诊断有晚期淋巴瘤的重度预治疗的患者中显示出有希望的活性。在13名可评价患者中已经观察到初始应答(1CR, 3PRs, 2SDs)。

[0229] 等效方案

[0230] 本领域技术人员将会意识到,或者无需过多的常规实验即可确定本文所述的化合物及其使用方法的很多等效方案。这些等效方案也认为在本发明的范围内,并包括在所附的权利要求中。本领域技术人员也将意识到,本文所述的实施方案的任何组合都在本发明的范围内。

[0231] 上文引用的参考文献和出版物都通过参考引入本文。

IHC150597 ABSTRACT

A method for treating a lymphoma selected from non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma comprising administering an organoarsenic compound having a structure of the formula (I) wherein X is S or Se and R₁ and R₂ are independently C₁₋₃₀alkyl (R₃, R_{3'}, R₄, R₅, W and "n" are as defined in claim 1) in particular where the compound is S-dimethylarsinoglutathione, N-(2-S-dimethylarsinothiopropionyl)glycine, 2-amino-3-(dimethylarsino)thio-3-methylbutanoic acid, S-dimethylarsino-thiosuccinic acid or S-dipropylarsino-1 - thioglycerol.