(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2004-521126
(P2004-521126A)
(43)公表日　平成16年7月15日(2004.7.15)

(51)Int.Cl.[7]	F I	テーマコード（参考）
C07C 317/10	C07C 317/10	
A61K 31/10	A61K 31/10	
A61P 35/00	A61P 35/00	
C07C 321/20	C07C 321/20	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 42 頁）

(21)出願番号	特願2002-567281(P2002-567281)
(86)(22)出願日	平成14年2月26日(2002.2.26)
(85)翻訳文提出日	平成15年8月26日(2003.8.26)
(86)国際出願番号	PCT/US2002/005817
(87)国際公開番号	WO2002/067913
(87)国際公開日	平成14年9月6日(2002.9.6)
(31)優先権主張番号	60/271,762
(32)優先日	平成13年2月27日(2001.2.27)
(33)優先権主張国	米国(US)

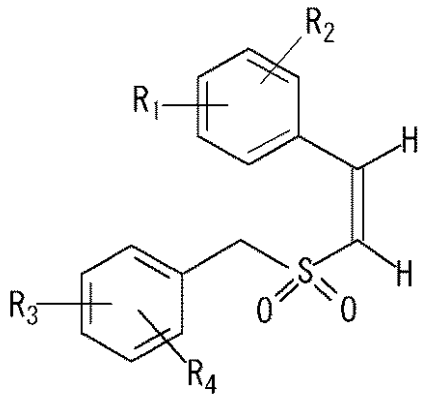
(71)出願人　591135163
テンプル・ユニバーシティ－オブ・ザ・コモンウェルス・システム・オブ・ハイアー・エデュケイション
ＴＥＭＰＬＥ　ＵＮＩＶＥＲＳＩＴＹ－ＯＦ　ＴＨＥ　ＣＯＭＭＯＮＷＥＡＬＴＨ　ＳＹＳＴＥＭ　ＯＦ　ＨＩＧＨＥＲ　ＥＤＵＣＡＴＩＯＮ
アメリカ合衆国１９１２６ペンシルベニア州フィラデルフィア、ブロード・ストリート・アンド・モントゴメリ・アベニュー（番地なし）
(74)代理人　100067817
弁理士　倉内　基弘

最終頁に続く

(54)【発明の名称】（Ｚ）－スチリルベンジルスルホン及びそれらの医薬としての使用

(57)【要約】
式（Ｉ、II、III、IV）の置換（Ｚ）－スチリルベンジルスルホン、薬剤として許容できるそれらの塩及びそれらの組成物を細胞増殖阻害剤、例えば抗癌剤として提供する。

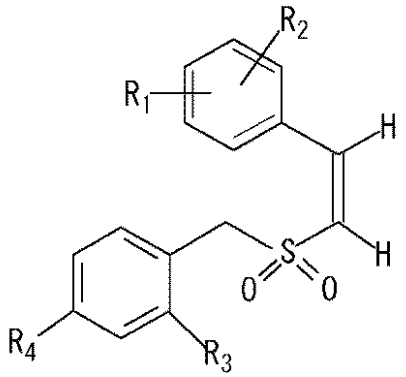
【特許請求の範囲】
【請求項１】
次式（Ｉ）：
【化１】



I

（式中、
R_1及びR_2は独立してハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシ（C_1～C_3）アルコキシ、ヒドロキシ、（C_2～C_6）ヒドロキシアルキル、ホスホナト、アミノ、（C_1～C_6）アシルアミノ、スルファミル、アセトキシ、ジ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_2～C_6アルコキシ）及びトリフルオルメチルよりなる群から選択され、
R_3及びR_4は独立して水素、ハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシ（C_1～C_3）アルコキシ、ヒドロキシ、（C_2～C_6）ヒドロキシアルキル、ホスホナト、アミノ、（C_1～C_6）アシルアミノ、スルファミル、アセトキシ、ジ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_2～C_6アルコキシ）及びトリフルオルメチルよりなる群から選択される）
の化合物又は薬剤として許容できるそれらの塩。
【請求項２】
R_3及びR_4の少なくとも１つが水素以外のものである請求項１に記載の化合物又は薬剤として許容できるそれらの塩。
【請求項３】
R_1及びR_2が独立してハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ及びアセトキシよりなる群から選択され、しかもR_3及びR_4が独立して水素、ハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ及びアミノよりなる群から選択される、請求項２に記載の化合物又は製薬上許容できるそれらの塩。
【請求項４】
次式（II）：

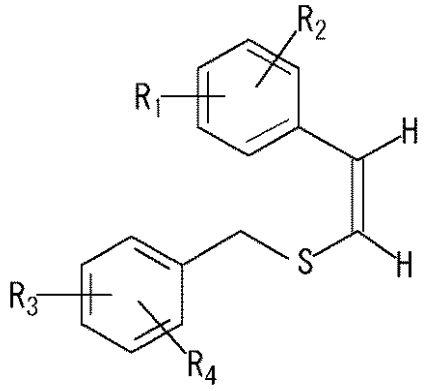
【化２】



II

（式中、R_1及びR_2は独立してハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ及びアセトキシよりなる群から選択され、R_3及びR_4は水素、ハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ及びアミノよりなる群から選択される）
である請求項３に記載の化合物又は薬剤として許容できるそれらの塩。
【請求項５】
R_4が水素以外のものである請求項４に記載の化合物又は薬剤として許容できるそれらの塩。
【請求項６】
R_3及びR_4が水素以外のものである請求項５に記載の化合物又は薬剤として許容できるそれらの塩。
【請求項７】
薬剤として許容できるキャリヤー及び少なくとも１種の請求項１に記載の化合物を含む医薬組成物。
【請求項８】
薬剤として許容できるキャリヤー及び少なくとも１種の請求項２に記載の化合物を含む医薬組成物。
【請求項９】
薬剤として許容できるキャリヤー及び少なくとも１種の請求項３に記載の化合物を含む医薬組成物。
【請求項１０】
ある個体の細胞増殖性障害を治療するにあたり、該個体に有効量の少なくとも１種の請求項１に記載の化合物を投与することを含む、個体の細胞増殖性障害を治療する方法。
【請求項１１】
ある個体の細胞増殖性障害を治療するにあたり、該個体に有効量の少なくとも１種の請求項２に記載の化合物を投与することを含む、個体の細胞増殖性障害を治療する方法。
【請求項１２】
ある個体の細胞増殖性障害を治療するにあたり、該個体に有効量の少なくとも１種の請求項３に記載の化合物を投与することを含む、個体の細胞増殖性障害を治療する方法。
【請求項１３】
細胞増殖性障害が新生児の血管腫症、二次進行型多発性硬化症、慢性進行性脊髄変性疾患、神経線維腫症、神経節神経腫症、ケロイド形成、骨パジェット病、乳房線維嚢胞病、ペロニー・デュプトレン線維症、再狭窄及び硬変症よりなる群から選択される請求項１０に記載の方法。
【請求項１４】
細胞増殖性障害が癌である請求項１０に記載の方法。
【請求項１５】
癌が卵巣癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、結腸直腸癌及び脳癌よりなる群から選択され

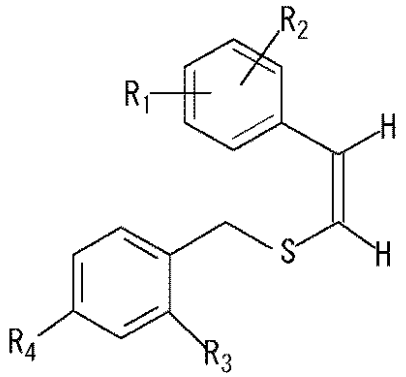
、或いは癌が白血病である、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
癌にかかった個体に有効量の少なくとも１種の請求項１に記載の化合物を投与することを含む該個体内で腫瘍細胞のアポトーシスを誘導させる方法。
【請求項１７】
次式（III）：
【化３】



III

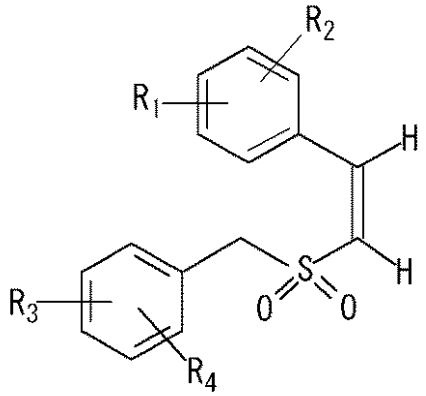
（式中、
R_1及びR_2は独立してハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシ（C_1～C_3）アルコキシ、ヒドロキシ、（C_2～C_6）ヒドロキシアルキル、ホスホナト、アミノ、（C_1～C_6）アシルアミノ、スルファミル、アセトキシ、ジ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_2～C_6アルコキシ）及びトリルフルオルメチルよりなる群から選択され、
R_3及びR_4は独立して水素、ハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシ（C_1～C_3）アルコキシ、ヒドロキシ、（C_2～C_6）ヒドロキシアルキル、ホスホナト、アミノ、（C_1～C_6）アシルアミノ、スルファミル、アセトキシ、ジ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_2～C_6アルコキシ）及びトリフルオルメチルよりなる群から選択される）
の化合物。
【請求項１８】
R_3及びR_4のうち少なくとも１つが水素以外のものである請求項１７に記載の化合物。
【請求項１９】
R_1及びR_2が独立してハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ及びアセトキシよりなる群から選択され、しかもR_3及びR_4が水素、ハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ及びアミノよりなる群から選択される、請求項１８に記載の化合物。
【請求項２０】
次式（IV）：

【化４】



ＩＶ

（式中、R_1及びR_2は独立してハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ及びアセトキシよりなる群から選択され、R_3及びR_4は水素、ハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ及びアミノよりなる群から選択される）
である請求項１９に記載の化合物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、癌を（これに限定されるものではない）を含めて増殖性障害を治療するための組成物及び方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
癌細胞の増殖を抑制し及び／又はこれを死滅させるのに有用な新規の細胞増殖抑制剤、特に抗癌剤が必要とされている。特に、腫瘍細胞のような増殖性細胞を死滅させるに際して選択的であるが正常細胞には選択的でないそのような薬剤が必要とされている。様々な腫瘍型に対して有効な抗腫瘍剤が必要とされている。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００３】
化合物、組成物及び治療方法を提供することが本発明の目的である。この生物活性化合物は、ある種の置換（Ｚ）－スチリルベンジルスルホン及び薬剤として許容できるそれらの塩の形である。
【０００４】
癌及びその他の細胞増殖性疾患を治療するための化合物、組成物及び方法を提供することが本発明の目的である。
【０００５】
癌細胞を死滅させるに際して選択的であるがが正常細胞には選択的でない化合物を提供することが本発明の目的である。
【０００６】
悪性細胞に選択的にアポトーシスを誘導させるための化合物、組成物及び方法を提供することが本発明の目的である。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
一つの態様では、本発明は、次式（Ｉ）：
【化１】



I

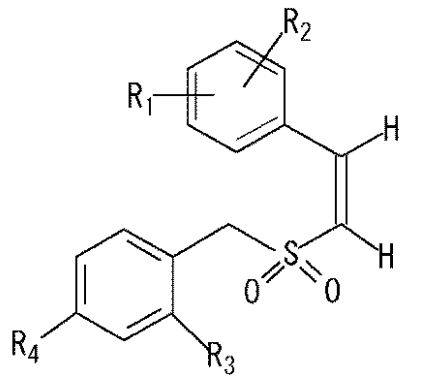
（式中、
R_1及びR_2は独立してハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシ（C_1～C_3）アルコキシ、ヒドロキシ、（C_2～C_6）ヒドロキシアルキル、ホスホナト、アミノ、（C_1～C_6）アシルアミノ、スルファミル、アセトキシ、ジ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_2～C_6アルコキシ）及びトリフルオルメチルよりなる群から選択され、
R_3及びR_4は独立して水素、ハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシ（C_1～C_3）アルコキシ、ヒドロキシ、（C_2～C_6）ヒドロキシアルキル、ホスホナト、アミノ、（C_1～C_6）アシルアミノ、スルファミル、アセトキシ、ジ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_2～C_6アルコキシ）及びトリフルオルメチルよりなる群から選択される）
の新規な化合物又は薬剤として許容できるそれらの塩に関する。

【０００８】
いくらかの具体例では、ベンジル核（即ち、R_3及びR_4を含有する環系）は少なくとも一置換されている。即ち、R_3及びR_4のうちの少なくとも１つは水素以外のものである。

【０００９】
いくらかの具体例では、R_1及びR_2は独立してハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ヒドロキシ及びアセトキシよりなる群から選択され、さらに、R_3及びR_4は独立して水素、ハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、ニトロ及びアミノよりなる群から選択される。

【００１０】
ベンジル核が置換されているならば、一具体例として、その置換基は、４－及び／又は２－位置に位置する。即ち、この化合物は、次式（II）：

【化２】



II

（式中、R_1、R_2、R_3及びR_4は上に定義されるものであり、ここで、R_3及びR_4のうちの少なくとも１つ又はその両方は水素以外のものである）

を有する。いくらかの具体例では、R_4は水素以外のものであり、特にハロゲンである。別の具体例では、R_3とR_4の両方が水素以外のものである。ある具体例によれば、R_3及びR_4のうちの１つ又はその両方がハロゲンであり、或いはR_1、R_2、R_3及びR_4の全てがハロゲンである。

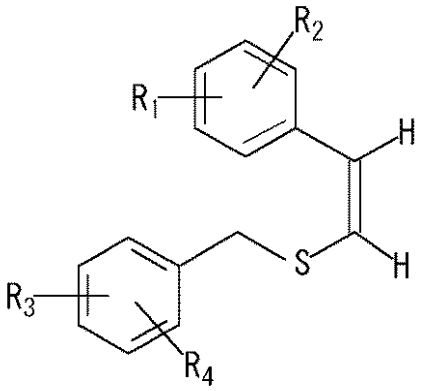
【００１１】

さらに、R_1及びR_2の置換について任意のパターンが可能である。即ち、２／４、２／３又は３／４、２／４置換が特に好ましい。

【００１２】

本発明の別の具体例によれば、（Ｚ）－スチリルベンジルスルホン製造の中間生成物として有用な（Ｚ）－スチリルベンジルスルフィドが提供される。この（Ｚ）－スチリルベンジルスルフィドは、次式（III）：

【化３】



III

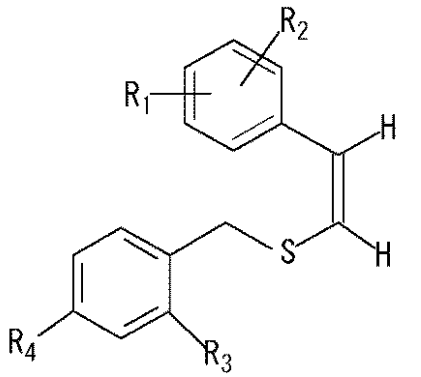
（式中、R_1、R_2、R_3及びR_4は式（Ｉ）について上に定義されたものである）

を有する。

【００１３】

（Ｚ）－スチリルベンジルスルフィド化合物について選択される具体例は、（Ｚ）－スチリルベンジルスルホン化合物についての上記の選択された具体例にそのまま相当し、相違点はスルホン基の先駆物質としてのスルフィド基が存在することのみである。後者は前者の酸化によって生じる。例えば、式（III）に従うスルホンのスルフィド類似体は、次式（IV）：

【化４】



IV

（式中、R_1、R_2、R_3及びR_4は式（III）について上に定義されるものである）

を有する。

【００１４】

本発明の別の具体例によれば、薬剤として許容できるキャリヤー及び式（Ｉ）に従う少なくとも１種の化合物又は薬剤として許容できるそれらの塩を含む医薬組成物が提供される

。

【００１５】

本発明の別の具体例によれば、ある個体の細胞増殖性障害を治療するにあたり、その個体に有効量の少なくとも１種の式（Ｉ）に従う化合物又は薬剤として許容できるそれらの塩を投与することを含む、個体の細胞増殖性障害を治療する方法が提供される。

【００１６】

本発明の別の具体例によれば、癌にかかった個体に有効量の少なくとも１種の式（Ｉ）に従う化合物又は薬剤として許容できるそれらの塩を投与することを含む、該個体内で癌細胞のアポトーシスを誘導させる方法が提供される。

【００１７】

用語「アルキル」（それ自体又は別の置換基の一部分として）とは、特に指定する場合を除き、２個及び複数の基を含めて、指定される炭素原子の数を有する（即ち、C_1～C_6とは１～６個の炭素を意味する）直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を意味し、また直鎖又は分岐鎖の基も包含するものとする。最も好ましいものはC_1～C_3アルキル、特にエチル及びメチルである。

【００１８】

単独で又はその他の用語と一緒に使用される用語「アルコキシ」とは、特に指定する場合を除き、例えば、メトキシ、エトキシ、１－プロポキシ、２－プロポキシ並びにそれよりも高級の同族体及び異性体のように、上に定義されるような指定された炭素原子数を有し、酸素原子を介してその他の分子に結合したアルキル基を意味する。好ましいものは、C_1～C_3アルコキシ、特にエトキシ及びメトキシである。

【００１９】

用語「（C_2～C_6）アシルアミノ」とは、アシルのカルボニルの炭素を介して窒素原子に結合した２～６個の炭素原子の直鎖又は分岐鎖アシル基を含有する基を意味する。例として、－ＮＨＣ（Ｏ）$CH_2CH_2CH_3$及び－ＮＨＣ（Ｏ）$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$が挙げられる。

【００２０】

用語「カルボキシ（C_1～C_3）アルコキシ」とは、カルボキシ基－ＣＯＯＨが１～３個の炭素原子を含有する直鎖又は分岐鎖アルコキシ基の炭素に結合した基を意味する。従って、この基は４個までの炭素原子を含有する。例として、ＨＯＣ（Ｏ）$CH_2CH_2CH_2O$－及びＨＯＣ（Ｏ）CH_2CH_2O－が挙げられる。

【００２１】

用語「ジ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_2～C_6）アルコキシ」とは、$(アルキル)_2N(CH_2)_nO$－を意味し、この式において、窒素原子に結合した２個のアルキル鎖は独立して１～６個の炭素原子、好ましくは１～３個の炭素原子を含有し、ｎは２～６の整数である。好ましくは、ｎは２又は３である。最も好ましくは、ｎは２であり、アルキル基はメチルである。即ち、この基はジメチルアミノエトキシ基$(CH_3)_2NCH_2CH_2O$－である。

【００２２】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」（それ自体又は別の置換基の一部分として）とは、特に指定する場合を除き、弗素、塩素、臭素又は沃素原子を意味する。

【００２３】

用語「ヒドロキシアルキル」とは、アルキル基であってその炭素原子の１個以上がヒドロキシで置換されたものを意味する。例として、－$CH_2CH(OH)CH_3$及び－CH_2CH_2OHが挙げられる。

【００２４】

用語「ホスホナト」とは、－Ｐ（ＯＨ）$_2$基を意味する。

【００２５】

用語「スルファミル」とは、－SO_2NH_2基を意味する。

【００２６】

「置換された」とは、原子又は原子の基が別の基に結合した置換基として水素に取って代わったことを意味する。

【００２７】

「被検体」とは、動物又はヒトを意味する。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２８】

本発明によれば、ある種の（Ｚ）－スチリルベンジルスルホン及び薬剤として許容できるそれらの塩が癌細胞の増殖を抑制するために提供される。これらのものは、正常細胞を死滅させることなく腫瘍細胞型を死滅させるのに有効であると思われる。本発明の化合物は、腫瘍細胞のアポトーシス及び細胞死を誘導すると思われる。この化合物は、乳房、前立腺、卵巣、肺、結腸直腸、脳（即ち神経膠種）及び腎臓を含めて（これらに限定されない）様々な腫瘍型に対して有効であると思われる。また、この化合物は、白血病細胞に対しても有効であると思われる。

【００２９】

また、本発明の化合物は、新生児の血管腫症、二次進行型多発性硬化症、慢性進行性脊髄変性疾患、神経線維腫症、神経節神経腫症、ケロイド形成、骨パジェット病、乳房線維嚢胞病、ペロニー・デュプトレン線維症、再狭窄及び硬変症を含めて（これらに限定されない）非癌細胞増殖性障害の治療にも有用であると思われる。

【００３０】

炭素－炭素二重結合を有する化合物は、シス－トランス異性によって特徴付けられる。このような化合物は、ＩＵＰＡＣ１９７４年推奨の第Ｅ節：立体化学「有機化学命名法，ジョンウィリーアンドソンス社，ニューヨーク，ＮＹ，第４版，１９９２，Ｐ．１２７－１３８」のカーン・インゴルト・プレローグ系に従って命名される。二重結合の周囲の立体化学的関係は、ＡＺ@又はＡＥ@と示される。本発明の化合物は、「Ｚ」立体配置を有する。

【００３１】

本発明の置換された（Ｚ）－スチリルベンジルスルホンは、適切なチオールを置換されたフェニルアセチレンに求核付加させ、次いで得られたスルフィドを過酸化水素によって酸化させてＺ－スチリルベンジルスルホンを生じさせることによって製造される。合成の第１段階では、置換又は非置換のナトリウムベンジルメルカプタンから製造された置換又は非置換のベンジルチオール酸ナトリウムを、対応する置換（Ｚ）－スチリルベンジルスルフィドの純粋なＺ異性体を良好な収率で形成させる適切な置換フェニルアセチレンと反応させる。合成の第２段階では、置換（Ｚ）－スチリルベンジルスルフィド中間生成物を、過酸化水素のような酸化剤で処理することによって純粋なＺ異性体の形の相当するスルホンに酸化させる。

【００３２】

次に、置換（Ｚ）－スチリルベンジルスルホンを製造するための２部合成手順を詳しく説明する。

【００３３】

一般的手順：置換（Ｚ）－スチリルベンジルスルホンの合成

Ａ．置換スチレン（０．５モル）の冷却攪拌クロロホルム溶液（２００ｍｌ）（４０℃）に弗素（０．５モル）のクロロホルム溶液（１００ｍｌ）を滴下で添加する。添加が完了した後に、フラスコの内容物をさらに３０分間攪拌する。クロロホルムを回転式気化器で除去すると、置換された二臭化スチレンの結晶質固体を生じる。

【００３４】

Ｂ．水酸化カリウム（８５ｇ）の精留酒精溶液（４００ｍｌ）を室温（２５℃）に冷却し、そして置換二臭化スチレン（０．３３モル）を部分的に添加して発熱反応を制御する。添加が完了した後、この反応混合物を加熱して６時間にわたって還流させる。次いで、この内容物を冷却し、水（１０００ｍｌ）に注ぐ。分離した置換フェニルアセチレンを蒸留（液体の場合）又は再結晶化（固体の場合）のいずれかによって精製する。

【００３５】
Ｃ．４６０ｍｇ（０．０２ｇ原子）の（ｉ）ナトリウム、（ｉｉ）置換又は非置換のナトリウムベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び（ｉｉｉ）８０ｍｌの無水メタノールから製造された置換又は非置換のベンジルチオール酸ナトリウムの還流メタノール溶液に、新たに蒸留された置換フェニルアセチレンを添加する。この混合物を２０分間にわたって還流させ、冷却し、次いで粉砕氷に注ぐ。この粗製生成物を濾過し、乾燥させ、そしてメタノール又は水性メタノールから再結晶化させて純粋な置換（Ｚ）－スチリルベンジルスルフィドを生じさせる。
【００３６】
Ｄ．置換（Ｚ）－スチリルベンジルスルフィド（３ｇ）の３０ｍｌ氷酢酸氷冷溶液を７．５ｍｌの３０％過酸化水素で処理する。反応混合物を１時間にわたって還流させ、粉砕した氷上に注ぐ。分離した固形物を濾過し、乾燥させ、２－プロパノールから再結晶化させて純粋な置換（Ｚ）－スチリルベンジルスルホンを生じさせる。この化合物の純度をＴＬＣで確認し、幾何学図形をＩＲ及びＮＭＲのスペクトルデータによって与える。
【００３７】
本発明の化合物は、薬剤として許容できる塩の形をとることができる。用語「薬剤として許容できる塩」とは、アルカリ金属塩を形成させ且つ遊離酸又は遊離塩基の付加塩を形成させるために一般的に使用される塩を包含するものとする。この塩の性質は臨界的ではないが、ただし、薬剤として許容できるものとする。好適な薬剤として許容できる酸の付加塩は、無機酸又は有機酸から製造できる。このような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸及び燐酸である。好適な有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、芳香族脂肪族、複素環式の有機酸のうちカルボン酸及びスルホン酸類から選択でき、これらの例は、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、琥珀酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、りんご酸、酒石酸、くえん酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、サリチル酸、４－ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、β－ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクタル酸及びガラクツロン酸である。好適な式（Ｉ）の化合物の薬剤として許容できる塩基付加塩としては、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から作られた金属塩又はＮ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロルプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（Ｎ－メチルグルカミン）及びプロカインから作られた有機塩が挙げられる。これらの塩の全ては、相当する式（Ｉ）の化合物から慣用の手段によって、例えば適切な酸又は塩基を式（Ｉ）の化合物と反応させることによって製造できる。
【００３８】
本発明の化合物は、癌にかかった個体（動物及びヒトを含めてほ乳類）に投与できる。
【００３９】
また、この化合物は、非癌細胞増殖性障害、即ち、良性の指標によって特徴付けられる細胞増殖性障害の治療にも有用である。また、このような障害は、細胞が身体に対して異常に速い速度で作られるという点で「細胞増殖性」又は「過剰増殖性」としても知られているかもしれない。このような障害には、新生児の血管腫症、二次進行型多発性硬化症、慢性進行性脊髄変性疾患、神経繊維腫症、神経節神経腫症、ケロイド形成、骨バジェット病、乳房線維嚢胞病、ペロニー・デュプトレン線維症、再狭窄及び硬変症が含まれるが、これらに限定されるものではない。
【００４０】
勿論、本発明に従う化合物の治療上の利益を得るための具体的な投与量は、患者の身長、体重、年齢及び性別、疾患の性質及び段階、病気の攻撃性並びに投与経路を含めて個々の患者の特定の状況によって決定されるであろう。例えば、約０．０５～約５０ｍｇ／ｋｇ

／日の１日投与量が使用できる。また、それよりも高い又は低い投与量も意図される。
【００４１】
本発明の化合物は、治療効果のために経口及び非経口投与を含めて任意の経路で投与できる。経口投与には、例えば、静脈内投与、筋肉内投与、動脈内投与、腹腔内投与、鼻腔内投与、直腸投与、膣内投与、膀胱内投与（例えば膀胱に）、皮内投与、局所又は皮下投与が含まれる。また、本発明の範囲内で意図されるのは、薬剤を患者の体内に制御された処方で点滴注入し、この薬剤の全身的又は局所的な放出を後で生じさせることである。例えば、薬剤は、血液循環への制御された放出又は腫瘍成長の局所部位への放出のために蓄積所に局所化できる。
【００４２】
本発明の化合物は、薬剤として許容できるキャリヤーと結合させて、医薬組成物の形で投与できる。このような処方物中の活性成分は、０．１～９９．９９重量％を占めることができる。「薬剤として許容できるキャリヤー」とは、この処方物のその他の成分と相溶性があり且つ受容者に対して有害ではない任意のキャリヤー、希釈剤又は賦形剤を意味する。
【００４３】
活性剤は、好ましくは、選択される投与経路及び標準的な薬務を基にして選択される薬剤として許容できるキャリヤーと共に投与される。この活性剤は、医薬品製造の分野に標準的な手法に従って剤形に処方できる。「Ａｌｐｈｏｎｓｏ Ｇｅｎｎａｒｏ編，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８版，１９９０，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ社，イーストン，ＰＡ」を参照されたい。好適な剤形は、例えば、錠剤、カプセル、溶液、非経口液、トローチ、座薬又は懸濁剤を含む。
【００４４】
非経口投与について、この活性剤は、水、オイル（特に植物油）、エタノール、食塩水、水性デキストロース（グルコース）及び同類の糖溶液又はグリコール、例えばプロピレングリコール若しくはポリエチレングリコールのような好適なキャリヤー或いは希釈剤と混合できる。非経口投与用溶液は、好ましくは、この活性剤の水溶性の塩を含有する。また、安定剤、酸化防止剤及び防腐剤も添加できる。好適な酸化防止剤には、スルフィット、アスコルビン酸、くえん酸及びその塩並びにＥＤＴＡナトリウムが含まれる。好適な防腐剤には、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン又はプロピルパラベン及びクロルブタノールが含まれる。非経口投与用の組成物は、水性又は非水性の溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョンの形をとることができる。
【００４５】
経口投与について、この活性剤は、錠剤、カプセル、丸剤、粉剤、顆粒剤又はその他の好適な経口剤形の製造用の１種以上の固形不活性成分と結合できる。例えば、活性剤は、充填剤、結合剤、湿潤剤、分解剤、溶液型抑制剤、吸収促進剤、加湿剤吸収剤又は滑剤のような少なくとも１種の賦形剤と結合できる。ある錠剤の具体例によれば、活性剤は、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、マンニット及びでんぷんと混合され、次いで慣用の錠剤化方法によって錠剤に成形できる。
【００４６】
本発明の実施例を以下に例示するが、これに限定されるものではない。ぞれぞれの化合物は、上記の「一般的手順」に従って製造される。簡略のため、それぞれの実施例では主な反応体のみを挙げたが、この主な反応体が「一般的手順」に示されるような先駆物質から作られ且つ「一般的手順」に示された条件下で結合されたものであることが理解される。
【実施例】
【００４７】
例１
（Ｚ）－２，４－ジフルオルスチリル－４－クロルベンジルスルホン
２，４－ジフルオルフェニルアセチレン（０．０２モル）、４－クロルベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に

供して（Ｚ）－２，４－ジフルオルスチリル－４－クロルベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることにより得る。

【００４８】

例２

（Ｚ）－ジクロルスチリル－４－ブロムベンジルスルホン

２，３－ジクロルフェニルアセチレン（０．０２モル）、４－ブロムベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－２，３－ジクロルスチリル－４－ブロムベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることにより得る。

【００４９】

例３

（Ｚ）－２，４－ジクロルスチリル－４－フルオルベンジルスルホン

２，４－ジクロルフェニルアセチレン（０．０２モル）、４－フルオルベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－２，４－ジクロルスチリル－４－フルオルベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００５０】

例４

（Ｚ）－２，４－ジメチルスチリル－４－クロルベンジルスルホン

２，４－ジメチルフェニルアセチレン（０．０２モル）、４－クロルベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－２，４－ジメチルスチリル－４－クロルベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００５１】

例５

（Ｚ）－２，３－ジメチルスチリル－４－ブロムベンジルスルホン

２，３－ジメチルフェニルアセチレン（０．０２モル）、４－ブロムベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－２，４－ジメチルスチリル－４－ブロムベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００５２】

例６

（Ｚ）－２，４－ジメトキシスチリル－４－フルオルベンジルスルホン

２，４－ジメトキシフェニルアセチレン（０．０２モル）、４－フルオルベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－２，４－ジメトキシスチリル－４－フルオルベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００５３】

例７

（Ｚ）－２，４－ジフルオルスチリル－２，４－ジクロルベンジルスルホン

２，４－ジフルオルフェニルアセチレン（０．０２モル）、２，４－ジクロルベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－２，４－ジフルオルスチリル－２，４－ジクロルベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００５４】

例８

（Ｚ）－２，３－ジクロルスチリル－２－クロル－４－フルオルベンジルスルホン

２，３－ジクロルフェニルアセチレン（０．０２モル）、２－クロル－４－フルオルベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－２，３－ジクロルスチリル－２－クロル－４－フルオルベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００５５】

例９

（Ｚ）－２，４－ジクロルスチリル－２－クロル－４－メチルベンジルスルホン

２，４－ジクロルフェニルアセチレン（０．０２モル）、２－クロル－４－メチルベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－２，４－ジクロルスチリル－２－クロル－４－メチルベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００５６】

例１０

（Ｚ）－２，４－ジメチルスチリル－２，４－ジメチルベンジルスルホン

２，４－ジメチルフェニルアセチレン（０．０２モル）、２，４－ジメチルベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－２，４－ジメチルスチリル－２，４－ジメチルベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００５７】

例１１

（Ｚ）－２，３－ジメチルスチリル－２－クロル－４－メトキシベンジルスルホン

２，３－ジメチルフェニルアセチレン（０．０２モル）、２－クロル－４－メトキシベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－２，３－ジメチルスチリル－２－クロル－４－メトキシベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００５８】

例１２

（Ｚ）－２，４－ジメトキシスチリル－２，４－ジメトキシベンジルスルホン

２，４－ジメトキシフェニルアセチレン（０．０２モル）、２，４－ジメトキシベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－２，４－ジメトキシスチリル－２，４－ジメトキシベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００５９】

例１３

（Ｚ）－３－メトキシ－４－アセトキシスチリル－２，４－ジクロルベンジルスルホン

３－メトキシ－４－アセトキシフェニルアセチレン（０．０２モル）、２，４－ジクロルベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－３－メトキシ－４－アセトキシスチリル－２，４－ジクロルベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００６０】

例１４

（Ｚ）－３－メトキシ－４－アセトキシスチリル－２－クロル－４－メトキシベンジルスルホン

３－メトキシ－４－アセトキシフェニルアセチレン（０．０２モル）、２－クロル－４－

メトキシベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－３－メトキシ－４－アセトキシスチリル－２－クロル－４－メトキシベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００６１】

例１５

（Ｚ）－３－メトキシ－４－ヒドロキシスチリル－４－メトキシベンジルスルホン

３－メトキシ－４－ヒドロキシフェニルアセチレン（０．０２モル）、４－メトキシベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－３－メトキシ－４－ヒドロキシスチリル－４－メトキシベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００６２】

例１６

（Ｚ）－３－メトキシ－４－ヒドロキシスチリル－４－メチルベンジルスルホン

３－メトキシ－４－ヒドロキシフェニルアセチレン（０．０２モル）、４－メチルベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－３－メトキシ－４－ヒドロキシスチリル－４－メチルベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００６３】

例１７

（Ｚ）－３－メトキシ－４－ヒドロキシスチリル－２－クロル－４－フルオルベンジルスルホン

３－メトキシ－４－ヒドロキシフェニルアセチレン（０．０２モル）、２－クロル－４－フルオルベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－３－メトキシ－４－ヒドロキシスチリル－２－クロル－４－フルオルベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００６４】

例１８

（Ｚ）－３，４－ジヒドロキシスチリル－２－クロル－４－メトキシベンジルスルホン

３，４－ジヒドロキシフェニルアセチレン（０．０２モル）、２－クロル－４－メトキシベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－３，４－ジヒドロキシスチリル－２－クロル－４－メトキシベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００６５】

例１９

（Ｚ）－２，４－ジフルオルスチリル－２－アミノベンジルスルホン

２，４－ジフルオルフェニルアセチレン（０．０２モル）、２－アミノベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般的手順」に供して（Ｚ）－２，４－ジフルオルスチリル－２－アミノベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００６６】

例２０

（Ｚ）－４－ホスホナトスチリル－２－クロル－４－メトキシベンジルスルホン

４－ホスホナトフェニルアセチレン（０．０２モル）、２－クロル－４－メトキシベンジルメルカプタン（０．０２モル）及び金属ナトリウム（０．０２ｇ原子）の溶液を「一般

的手順」に供して（Ｚ）－４－ホスホナトスチリル－２－クロル－４－メトキシベンジルスルフィドを形成させる。表記化合物を「一般的手順」に従ってこのスルフィドを酸化させることによって得る。

【００６７】

例２１

腫瘍細胞系に及ぼす置換（Ｚ）－スチリルベンジルスルホンの影響

正常な繊維芽細胞及び腫瘍細胞に及ぼす（Ｚ）－スチリルベンジルスルホンの影響を「Ｌａｔｈａｍ他，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　１２：８２７－８３７（１９９６）」に記載された検定法によって立証する。正常ヒト２倍体肺繊維芽細胞又は腫瘍細胞（例えば、前立腺、結腸直腸、グリア、膵臓、卵巣及び白血病の）を６ウェルシャーレ中で１．０×１０^{5}細胞／３５ｍｍ^{2}ウェルの細胞密度で平板培養する。この平板培養された細胞を２４時間後にジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解された様々な濃度の（Ｚ）－スチリルベンジルスルホンで処理する。生存細胞の総数を、９６時間後にウェルをトリプシン処理し且つトリパンブルー排除によって決定されるような生存細胞の数を血球計算板を使用して計数することによって決定する。正常なＨＦＬを同一の濃度及び時間条件下に同一の化合物で処理する。

【００６８】

合成、製造及び分析手順について引用した全ての文献は、参照によってここに含める。

【００６９】

本発明は、本発明の精神又は必須の属性から逸脱することなくその他の特定の形で具現化することができる。従って、前述の特許明細書よりも本発明の範囲を示す添付の特許請求の範囲を参照すべきである。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 September 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/067913 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/10, C07C 317/00, 317/08, 317/10, 321/12, 321/20

(21) International Application Number: PCT/US02/05817

(22) International Filing Date: 26 February 2002 (26.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/271,762 27 February 2001 (27.02.2001) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **TEMPLE UNIVERSITY** [US/US]; Commonwealth System of Higher Education, Montgomery Avenue and Broad Street, Philadelphia, PA 19122 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **REDDY, E., Premkumar** [US/US]; 547 Afterbury Road, Villanova, PA 19085 (US). **REDDY, M., V., Ramana** [US/US]; 921 St. Joseph Drive, Upper Darby, PA 19082-5429 (US).

(74) Agent: **MONACO, Daniel, A.**; Drinker Biddle & Reath LLP, One Logan Square, 18th and Cherry Streets, Philadelphia, PA 19103-6996 (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/067913 A1

(54) Title: (Z)-STYRYLBENZYLSULFONES AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF

(57) Abstract: Substituted (Z)-styrylbenzyl sulfones of the formulae (I, II, III, IV), pharmaceutically acceptable salts thereof, and compositions thereof are provided as cell antiproliferative agents, including, for example, anticancer agents.

(Z)-STYRYLBENZYLSULFONES AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF

Cross-Reference to Related Application

The priority of co-pending U.S. provisional patent application Serial No. 60/271,762, filed February 27, 2001, is claimed. The entire disclosure of the aforesaid provisional patent application is incorporated herein by reference.

Field of the Invention

The invention relates to compositions and methods for the treatment of proliferative disorders, including but not limited to cancer.

Background of the Invention

New cell antiproliferative agents, and anticancer therapeutics in particular, are needed which are useful in inhibiting proliferation of and/or killing cancer cells. In particular, such agents are needed which are selective in the killing of proliferating cells such as tumor cells, but not normal cells. Antineoplasitc agents are needed which are effective against a broad range of tumor types.

Summary of the Invention

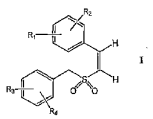
It is an object of the invention to provide compounds, compositions and therapeutic methods. The biologically active compounds are in the form of certain substituted (Z)-styrylbenzyl sulfones, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

It is an object of the invention to provide compounds, compositions and methods for the treatment of cancer and other cell proliferative diseases.

It is an object of the invention to provide compounds which are selective in killing tumor cells but not normal cells.

It is an object of the invention to provide compounds, compositions and methods for inducing neoplastic cells to selectively undergo apoptosis.

In one aspect, the invention is directed to novel compounds of formula I:



I

wherein:

R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, nitro, cyano, carboxy, carboxy(C1-C3)alkoxy, hydroxy, (C2-C6)hydroxyalkyl, phosphonato, amino, (C1-C6)acylamino, sulfamyl, acetoxy, di(C1-C6)alkylamino(C2-C6 alkoxy) and trifluoromethyl; and

R_3 and R_4 are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, nitro, cyano, carboxy, carboxy(C1-C3)alkoxy, hydroxy, (C2-C6)hydroxyalkyl, phosphonato, amino, (C1-C6)acylamino, sulfamyl, acetoxy, di(C1-C6)alkylamino(C2-C6 alkoxy) and trifluoromethyl; or

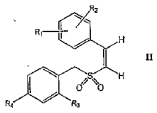
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In some embodiments, the benzyl nucleus (i.e., the ring system containing R_3 and R_4) is at least monosubstituted, that is, at least one of R_3 and R_4 is other than hydrogen.

In some embodiments, R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hydroxy and

acetoxy, while R_3 and R_4 are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, nitro and amino.

If the benzyl nucleus is substituted, the substituents in one embodiment are located at the 4- and/or 2-positions, that is, the compounds have the formula II:

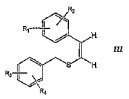


II

wherein R_1, R_2, R_3 and R_4 are defined as above, wherein at least one or both of R_3 and R_4 are other than hydrogen. In some embodiments, R_4 is other than hydrogen, particularly halogen. In other embodiments, both R_3 and R_4 are other than hydrogen. According to certain embodiments, one or both of R_3 and R_4 are halogen, or all of R_1, R_2, R_3 and R_4 are halogen.

While any pattern of substitution for R_1 and R_2 is possible, i.e. 2/4, 2/3, or 3/4, 2/4 substitution is particularly preferred.

According to another embodiment of the invention, (Z)-styryl benzylsulfides are provided which are useful as intermediates in the preparation of (Z)-styryl benzylsulfones. The (Z)-styryl benzylsulfides have the formula:

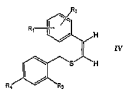


III

wherein R_1, R_2, R_3 and R_4 are defined as above with respect to formula I.

Selected embodiments of (Z)-styryl benzylsulfide compounds correspond directly to the above-described selected embodiments of (Z)-styryl benzylsulfide compounds, the only difference being the presence of the sulfide group as the precursor of the sulfone group; the latter

results from oxidation of the former. For example, the sulfide analogs of the sulfones according to formula III have the formula IV:



IV

wherein R_1, R_2, R_3 and R_4 are defined as above with respect to formula III.

According to another embodiment of the invention, pharmaceutical compositions are provided comprising a pharmaceutically acceptable carrier and at least one compound according to formula I, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

According to another embodiment of the invention, a method of treating an individual for a cell proliferative disorder comprises administering to said individual an effective amount of at least one compound according to formula I, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

According to another embodiment of the invention, a method of inducing apoptosis of tumor cells in an individual afflicted with cancer is provided, comprising administering to said individual an effective amount of at least one compound according to formula I, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

The term "alkyl", by itself or as part of another substituent means, unless otherwise stated, a straight or branched chain hydrocarbon radical, including di- and multi-radicals, having the number of carbon atoms designated (i.e. C1-C6 means one to six carbons) and includes straight or branched chain groups. Most preferred is C1-C3 alkyl, particularly ethyl and methyl.

The term "alkoxy" employed alone or in combination with other terms means, unless otherwise stated, an alkyl group having the designated number of carbon atoms, as defined above, connected to the rest of the molecule via an oxygen atom, such as, for example, methoxy,

ethoxy, 1-propoxy, 2-propoxy and the higher homologs and isomers. Preferred are C1-C3 alkoxy, particularly ethoxy and methoxy.

The term "(C2-C6)acylamino" means a radical containing a two to six carbon straight or branched chain acyl group attached to a nitrogen atom via the acyl carbonyl carbon. Examples include -NHC(O)$CH_2CH_2CH_3$ and -NHC(O)$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$.

The term "carboxy(C1-C3)alkoxy" means a radical in which the carboxy group -COOH is attached to a carbon of a straight or branched chain alkoxy group containing one to three carbon atoms. The radical thus contains up to four carbon atoms. Examples include HOC(O)$CH_2CH_2CH_2O$- and HOC(O)CH_2CH_2O-.

The term "di(C1-C6)alkylamino(C2-C6)alkoxy" means $(alkyl)_2N(CH_2)_nO$- wherein the two alkyl chains connected to the nitrogen atom independently contain from one to six carbon atoms, preferably from one to three carbon atoms, and n is an integer from 2 to 6. Preferably, n is 2 or 3. Most preferably, n is 2, and the alkyl groups are methyl, that is, the group is the dimethylaminoethoxy group, $(CH3)_2NCH_2CH_2O$-.

The terms "halo" or "halogen" by themselves or as part of another substituent mean, unless otherwise stated, a fluorine, chlorine, bromine, or iodine atom.

The term "hydroxyalkyl" means an alkyl radical wherein one or more of the carbon atoms is substituted with hydroxy. Examples include -$CH_2CH(OH)CH_3$ and -CH_2CH_2OH.

The term "phosphonato" means the group -$PO(OH)_2$.

The term "sulfamyl" means the group -SO_2NH_2.

By "substituted" means that an atom or group of atoms has replaced hydrogen as the substituent attached to another group.

By "subject" is meant an animal or a human being.

Detailed Description of the Invention

According to the present invention, certain (Z)-styrylbenzyl sulfones and pharmaceutically acceptable salts thereof are provided for inhibiting proliferation of cancer cells. They are believed to be effective in killing tumor cell types without killing normal cells. The compounds of the invention are believed to induce apoptosis of tumor cells and cell death. The compounds are believed effective against a broad range of tumor types, including but not limited to the following: breast, prostate, ovarian, lung, colorectal, brain (i.e, glioma) and renal. The compounds are also believed effective against leukemic cells.

The compounds of the invention are also believed useful in the treatment of non-cancer cell proliferative disorders, including but not limited to the following: hemangiomatosis in new born, secondary progressive multiple sclerosis, chronic progressive myelodegenerative disease, neurofibromatosis, ganglioneuromatosis, keloid formation, Pagets Disease of the bone, fibrocystic disease of the breast, Peronies and Duputren's fibrosis, restenosis and cirrhosis.

Compounds having a carbon-carbon double bond are characterized by cis-trans isomerism. Such compounds are named according to the Cahn-Ingold-Prelog system, the IUPAC 1974 Recommendations, Section E: Stereochemistry, in *Nomenclature of Organic Chemistry,* John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 4th ed., 1992, p. 127-138. Steric relations around a double bond are designated as AZ@ or AE@. The compounds of the present invention have the "Z" configuration.

The substituted (Z)-styrylbenzylsulfones of the invention are prepared by the nucleophilic addition of the appropriate thiol to substituted phenylacetylene with subsequent oxidation of the resulting sulfide by hydrogen peroxide to yield the Z-styrylbenzylsulfone. In the first phase of the synthesis, a substituted or unsubstitued sodium benzylthiolate, prepared from an appropriate substituted or unsubstitued sodium benzyl mercaptan, is allowed to react with the appropriate

substituted phenylacetylene forming the pure Z-isomer of the corresponding substituted (Z)-styrylbenzylsulfide in good yield. In the second step of the synthesis, the substituted (Z)-styrylbenzylsulfide intermediate is oxidized to the corresponding sulfone in the pure Z-isomeric form by treatment with an oxidizing agent, such as hydrogen peroxide.

The following is a more detailed two-part synthesis procedure for preparing the substituted (Z)-styrylbenzylsulfones:

General Procedure: Synthesis of substituted (Z)-styryl benzylsulfones.

A. To a cooled stirred solution (40°C) of a substituted styrene (0.5 mol) in chloroform (200 ml) is added dropwise a solution of bromine (0.5 mol) in chloroform (100 ml). After the addition is complete, the contents of the flask are stirred for an additional 30 minutes. Removal of chloroform in rotavapor yields a crystalline solid of a substituted styrene dibromide.

B. A solution of potassium hydroxide (85 g) in rectified spirit (400 ml) is cooled to room temperature (25°C) and the substituted styrene dibromide (0.33 mol) is added in portions to control the exothermic reaction. After the addition is complete, the reaction mixture is heated to reflux for 6 hours. The contents are then cooled and poured into water (1000 ml). The separated substituted phenylacetylene is purified either by distillation (in case of liquids) or recrystallization (in case of solids).

C. To a refluxing methanolic solution of a substituted or unsubstituted sodium benzylthiolate prepared from 460 mg (0.02g atom) of (i) sodium, (ii) substituted or unsubstituted sodium benzyl mercaptan (0.02 mol) and (iii) 80 ml of absolute methanol, is added a freshly distilled substituted phenylacetylene. The mixture is refluxed for 20 hours, cooled and then poured on crushed ice. The crude product is filtered, dried and recrystallized from methanol or aqueous methanol to yield pure substituted (Z)-styrylbenzylsulfide.

D. An ice cold solution of a substituted (Z)-styrylbenzylsulfide (3 g) in 30 ml of glacial acetic acid is treated with 7.5 ml of 30% hydrogen peroxide. The reaction mixture is refluxed for 1 hour and poured onto crushed ice. The solid separated is filtered, dried and recrystallized from 2-propanol to yield a pure substituted (Z)-styrylbenzylsulfone. The purity of the compound is ascertained by TLC and geometrical configuration is assigned by IR and NMR spectral data.

The compounds of the present invention may take the form or pharmaceutically acceptable salts. The term "pharmaceutically acceptable salts", embraces salts commonly used to form alkali metal salts and to form addition salts of free acids or free bases. The nature of the salt is not critical, provided that it is pharmaceutically-acceptable. Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts may be prepared from an inorganic acid or from an organic acid. Examples of such inorganic acids are hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, nitric, carbonic, sulfuric and phosphoric acid. Appropriate organic acids may be selected from aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, araliphatic, heterocyclic, carboxylic and sulfonic classes of organic acids, example of which are formic, acetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, glucuronic, maleic, fumaric, pyruvic, aspartic, glutamic, benzoic, anthranilic, mesylic, salicyclic, 4-hydroxybenzoic, phenylacetic, mandelic, embonic (pamoic), methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, pantothenic, 2-hydroxyethanesulfonic, toluenesulfonic, sulfanilic, cyclohexylaminosulfonic, stearic, algenic, beta-hydroxybutyric, salicyclic, galactaric and galacturonic acid. Suitable pharmaceutically acceptable base addition salts of compounds of formula I include metallic salts made from calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc or organic salts made from N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine) and procaine. All of these salts may be prepared by conventional means from the corresponding compound of formula I by reacting, for example, the appropriate acid or base with the compound of formula I.

The compounds of the invention may be administered to individuals (mammals, including animals and humans) afflicted with cancer.

The compounds are also useful in the treatment of non-cancer cell proliferative disorders, that is, cell proliferative disorders which are characterized by benign indications. Such disorders may also be known as "cytoproliferative" or "hyperproliferative" in that cells are made by the body at an atypically elevated rate. Such disorders include, but are not limited to, the following: hemangiomatosis in new born, secondary progressive multiple sclerosis, chronic progressive myelodegenerative disease, neurofibromatosis, ganglioneuromatosis, keloid formation, Pagets Disease of the bone, fibrocystic disease of the breast, Peronies and Duputren's fibrosis, restenosis and cirrhosis.

The specific dose of compound according to the invention to obtain therapeutic benefit will, of course, be determined by the particular circumstances of the individual patient including, the size, weight, age and sex of the patient, the nature and stage of the disease, the aggressiveness of the disease, and the route of administration. For example, a daily dosage of from about 0.05 to about 50 mg/kg/day may be utilized. Higher or lower doses are also contemplated.

The compounds of the invention may be administered for therapeutic effect by any route, including oral and parenteral administration. Parenteral administration includes, for example, intravenous, intramuscular, intraarterial, intraperitoneal, intranasal, rectal, intravaginal, intravesical (e.g., into the bladder), intradermal, topical or subcutaneous administration. Also contemplated within the scope of the invention is the instillation of drug in the body of the patient in a controlled formulation, with systemic or local release of the drug to occur at a later time. For example, the drug may localized in a depot for controlled release to the circulation, or for release to a local site of tumor growth.

The compounds of the invention may be administered in the form of a pharmaceutical composition, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier. The active ingredient in such formulations may comprise from 0.1 to 99.99 weight percent. By "pharmaceutically acceptable carrier" is meant any carrier, diluent or excipient which is compatible with the other ingredients of the formulation and to deleterious to the recipient.

The active agent is preferably administered with a pharmaceutically acceptable carrier selected on the basis of the selected route of administration and standard pharmaceutical practice. The active agent may be formulated into dosage forms according to standard practices in the field of pharmaceutical preparations. See Alphonso Gennaro, ed., *Remington's Pharmaceutical Sciences,* 18th Ed., (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA. Suitable dosage forms may comprise, for example, tablets, capsules, solutions, parenteral solutions, troches, suppositories, or suspensions.

For parenteral administration, the active agent may be mixed with a suitable carrier or diluent such as water, an oil (particularly a vegetable oil), ethanol, saline solution, aqueous dextrose (glucose) and related sugar solutions, glycerol, or a glycol such as propylene glycol or polyethylene glycol. Solutions for parenteral administration preferably contain a water soluble salt of the active agent. Stabilizing agents, antioxidizing agents and preservatives may also be added. Suitable antioxidizing agents include sulfite, ascorbic acid, citric acid and its salts, and sodium EDTA. Suitable preservatives include benzalkonium chloride, methyl- or propyl-paraben, and chlorbutanol. The composition for parenteral administration may take the form of an aqueous or nonaqueous solution, dispersion, suspension or emulsion.

For oral administration, the active agent may be combined with one or more solid inactive ingredients for the preparation of tablets, capsules, pills, powders, granules or other suitable oral dosage forms. For example, the active agent may be combined with at least one

excipient such as fillers, binders, humectants, disintegrating agents, solution retarders, absorption accelerators, wetting agents absorbents or lubricating agents. According to one tablet embodiment, the active agent may be combined with carboxymethylcellulose calcium, magnesium stearate, mannitol and starch, and then formed into tablets by conventional tableting methods.

The practice of the invention is illustrated by the following non-limiting examples. Each compound is prepared by following the General Procedure, above. For brevity, only the principal reactants are listed in each example, it being understood that the principal reactants are made from precursors as set forth in the General Procedure, and the combined under the conditions set forth in the General Procedure.

Example 1

(Z)-2,4-difluorostyryl-4-chlorobenzylsulfone

A solution of 2,4-difluorophenylacetylene (0.02 mol), 4-chlorobenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-2,4-difluorostyryl-4-chlorobenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 2

(Z)-2,3-dichlorostyryl-4-bromobenzylsulfone

A solution of 2,3-dichlorophenylacetylene (0.02 mol), 4-bromobenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-2,3-dichlorostyryl-4-bromobenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 3

(Z)-2,4-dichlorostyryl-4-fluorobenzylsulfone

A solution of 2,4-dichlorophenylacetylene (0.02 mol), 4-fluorobenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-2,4-dichlorostyryl-4-fluorobenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 4

(Z)-2,4-dimethylstyryl-4-chlorobenzylsulfone

A solution of 2,4-dimethylphenylacetylene (0.02 mol), 4-chlorobenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-2,4-dimethylstyryl-4-chlorobenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 5

(Z)-2,3-dimethylstyryl-4-bromobenzylsulfone

A solution of 2,3-dimethylphenylacetylene (0.02 mol), 4-bromobenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-2,3-dimethylstyryl-4-bromobenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 6

(Z)-2,4-dimethoxystyryl-4-fluorobenzylsulfone

A solution of 2,4-dimethoxyphenylacetylene (0.02 mol), 4-fluorobenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-2,4-dimethoxystyryl-4-fluorobenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 7

(Z)-2,4-difluorostyryl-2,4-dichlorobenzylsulfone

A solution of 2,4-difluorophenylacetylene (0.02 mol), 2,4-dichlorobenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-2,4-difluorostyryl-2,4-dichlorobenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 8

(Z)-2,3-dichlorostyryl-2-chloro-4-fluorobenzylsulfone

A solution of 2,3-dichlorophenylacetylene (0.02 mol), 2-chloro-4-fluorobenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-2,3-dichlorostyryl-2-chloro-4-fluorobenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 9

(Z)-2,4-dichlorostyryl-2-chloro-4-methylbenzylsulfone

A solution of 2,4-dichlorophenylacetylene (0.02 mol), 2-chloro-4-methylbenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-2,4-dichlorostyryl-2-chloro-4-methylbenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 10

(Z)-2,4-dimethylstyryl-2,4-dimethylbenzylsulfone

A solution of 2,4-dimethylphenylacetylene (0.02 mol) and 2,4-dimethylbenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-2,4-dimethylstyryl-2,4-dimethylbenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 11

(Z)-2,3-dimethylstyryl-2-chloro-4-methoxybenzylsulfone

A solution of 2,3-dimethylphenylacetylene (0.02 mol), 2-chloro-4-methoxybenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-2,3-dimethylstyryl-2-chloro-4-methoxybenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 12

(Z)-2,4-dimethoxystyryl-2,4-dimethoxybenzylsulfone

A solution of 2,4-dimethoxyphenylacetylene (0.02 mol), 2,4-dimethoxybenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-2,4-dimethoxystyryl-2,4-dimethoxybenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 13

(Z)-3-methoxy-4-acetoxystyryl-2,4-dichlorobenzylsulfone

A solution of 3-methoxy-4-acetoxyphenylacetylene (0.02 mol), 2,4-dichlorobenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-3-methoxy-4-acetoxystyryl-2,4-dichlorobenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 14

(Z)-3-methoxy-4-acetoxystyryl-2-chloro-4-methoxybenzylsulfone

A solution of 3-methoxy-4-acetoxyphenylacetylene (0.02 mol), 2-chloro-4-methoxybenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-3-methoxy-4-acetoxystyryl-2-chloro-4-methoxybenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the

General Procedure.

Example 15

(Z)-3-methoxy-4-hydroxystyryl-4-methoxybenzylsulfone

A solution of 3-methoxy-4-hydroxyphenylacetylene (0.02 mol), 4-methoxybenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-3-methoxy-4-hydroxystyryl-4-methoxybenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 16

(Z)-3-methoxy-4-hydroxystyryl-4-methylbenzylsulfone

A solution of 3-methoxy-4-hydroxyphenylacetylene (0.02 mol), 4-methylbenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-3-methoxy-4-hydroxystyryl-4-methylbenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 17

(Z)-3-methoxy-4-hydroxystyryl-2-chloro-4-fluorobenzylsulfone

A solution of 3-methoxy-4-hydroxyphenylacetylene (0.02 mol), 2-chloro-4-fluorobenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-3-methoxy-4-hydroxystyryl-2-chloro-4-fluorobenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 18

(Z)-3,4-dihydroxystyryl-2-chloro-4-methoxybenzylsulfone

A solution of 3,4-dihydroxyphenylacetylene (0.02 mol), 2-chloro-4-methoxybenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-3,4-dihydroxystyryl-2-

chloro-4-methoxybenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 19

(Z)-2,4-difluorostyryl-2-aminobenzylsulfone

A solution of 2,4-difluorophenylacetylene (0.02 mol), 2-aminobenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-2,4-difluorostyryl-2-aminobenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 20

(Z)-4-phosphonatostyryl-2-chloro-4-methoxybenzylsulfone

A solution of 4-phosphonatophenylacetylene (0.02 mol), 2-chloro-4-methoxybenzyl mercaptan (0.02 mol) and metallic sodium (0.02g atom) is subjected to the General Procedure to form (Z)-4-phosphonatostyryl-2-chloro-4-methoxybenzylsulfide. The title compound is obtained following oxidation of the sulfide, according to the General Procedure.

Example 21

Effect of Substituted (Z)-Styrylbenzylsulfones on Tumor Cell Lines

The effect of the (Z)-styrylbenzylsulfones on normal fibroblasts and on tumor cells is demonstrated by the assay described by Latham *et al.*, *Oncogene* 12:827-837 (1996). Normal diploid lung human fibroblasts (HFL-1) or tumor cells (e.g., prostate, colo-rectal, breast, glial, pancreatic ovarian or leukemic) are plated in 6-well dishes at a cell density of 1.0×10^5 cells per 35-mm^2 well. The plated cells are treated 24 hours later with various concentrations of (Z)-styrylbenzylsulfone dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO). The total number of viable cells is determined 96 hours later by trypsinizing the wells and counting the number of viable cells, as determined by trypan blue exclusion, using a

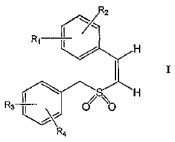
hemacytometer. Normal HFL are treated with the same compounds under the same conditions of concentration and time.

All references cited with respect to synthetic, preparative and analytical procedures are incorporated herein by reference.

The present invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential attributes thereof and, accordingly, reference should be made to the appended claims, rather than to the foregoing specification, as indication the scope of the invention.

CLAIMS

1. A compounds of the formula:



I

wherein:

R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, nitro, cyano, carboxy, carboxy(C1-C3)alkoxy, hydroxy, (C2-C6)hydroxyalkyl, phosphonato, amino, (C1-C6)acylamino, sulfamyl, acetoxy, di(C1-C6)alkylamino(C2-C6 alkoxy) and trifluoromethyl; and

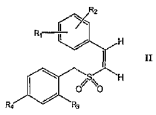
R_3 and R_4 are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, nitro, cyano, carboxy, carboxy(C1-C3)alkoxy, hydroxy, (C2-C6)hydroxyalkyl, phosphonato, amino, (C1-C6)acylamino, sulfamyl, acetoxy, di(C1-C6)alkylamino(C2-C6 alkoxy) and trifluoromethyl; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein at least one of R_3 and R_4 is other than hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound according to claim 2 wherein R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hydroxy and acetoxy, and R_3 and R_4 are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy and amino, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A compound according to claim 3 of the formula:



II

wherein R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hydroxy and acetoxy, and R_3 and R_4 are selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy and amino, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound according to claim 4 wherein R_4 is other than hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. A compound according to claim 5 wherein R_3 and R_4 are other than hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier at least one compound according to claim 1.

8. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier at least one compound according to claim 2.

9. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier at least one compound according to claim 3.

10. A method of treating an individual for a cell proliferative disorder comprising administering to said individual an effective amount

of at least one compound according to claim 1.

11. A method of treating an individual for a cell proliferative disorder comprising administering to said individual an effective amount of at least one compound according to claim 2.

12. A method of treating an individual for a cell proliferative disorder comprising administering to said individual an effective amount of at least one compound according to claim 3.

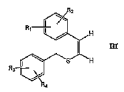
13. A method according to claim 10 wherein the cell proliferative disorder is selected from the group consisting of hemangiomatosis in new born, secondary progressive multiple sclerosis, chronic progressive myelodegenerative disease, neurofibromatosis, ganglioneuromatosis, keloid formation, Pagets Disease of the bone, fibrocystic disease of the breast, Peronies and Duputren's fibrosis, restenosis and cirrhosis.

14. A method according to claim 10 wherein the cell proliferative disorder is cancer.

15. A method of according to claim 14 wherein the cancer is selected from the group consisting of ovarian, breast, prostate, lung, renal, colorectal and brain cancers, or the cancer is a leukemia.

16. A method of inducing apoptosis of tumor cells in an individual afflicted with cancer comprising administering to said individual an effective amount of at least one compound according to claim 1.

17. A compound of the formula:



III

wherein:

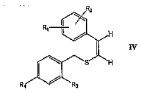
R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, nitro, cyano, carboxy, carboxy(C1-C3)alkoxy, hydroxy, (C2-C6)hydroxyalkyl, phosphonato, amino, (C1-C6)acylamino, sulfamyl, acetoxy, di(C1-C6)alkylamino(C2-C6 alkoxy) and trifluoromethyl; and

R_3 and R_4 are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, nitro, cyano, carboxy, carboxy(C1-C3)alkoxy, hydroxy, (C2-C6)hydroxyalkyl, phosphonato, amino, (C1-C6)acylamino, sulfamyl, acetoxy, di(C1-C6)alkylamino(C2-C6 alkoxy) and trifluoromethyl.

18. A compound according to claim 17 wherein at least one of R_3 and R_4 is other than hydrogen.

19. A compound according to claim 18 wherein R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hydroxy and acetoxy, and R_3 and R_4 are selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy and amino.

20. A compound according to claim 19 of the formula:



IV

wherein R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting

of halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hydroxy and acetoxy, and R_3 and R_4 are selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy and amino.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 September 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/067913 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/10, C07C 317/00, 317/08, 317/10, 321/12, 321/20

(21) International Application Number: PCT/US02/05817

(22) International Filing Date: 26 February 2002 (26.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/271,762 27 February 2001 (27.02.2001) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **TEMPLE UNIVERSITY-Of the Commonwealth System of Higher Education** [US/US]; Montgomery Avenue and Broad Street, Philadelphia, PA 19122 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **REDDY, E., Premkumar** [US/US]; 547 Atterbury Road, Villanova, PA 19085 (US). **REDDY, M., V., Ramana** [US/US]; 921 St. Joseph Drive, Upper Darby, PA 19082-5429 (US).

(74) Agent: **MONACO, Daniel, A.**; Drinker Biddle & Reath LLP, One Logan Square, 18th and Cherry Streets, Philadelphia, PA 19103-6996 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
with international search report

(48) Date of publication of this corrected version:
14 November 2002

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 46/2002 of 14 November 2002, Section II

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/067913 A1

(54) Title: (Z)-STYRYLBENZYLSULFONES AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF

(57) Abstract: Substituted (Z)-styrylbenzyl sulfones of the formulae (I, II, III, IV), pharmaceutically acceptable salts thereof, and compositions thereof are provided as cell antiproliferative agents, including, for example, anticancer agents.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US02/05817

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) :A61K 31/10; C07C 317/00, 08, 10; C07C 321/12, 20
US CL :514/709, 710, 712, 713; 568/28, 30, 32, 39, 34, 35, 44, 56, 58
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 514/709, 710, 712, 713; 568/28, 30, 32, 39, 34, 35, 44, 56, 58

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Please See Extra Sheet.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	US 6,201,154 B1 (REDDY et al) 13 March 2001, col 6-10.	1-20
A,E	US 6,359,013 B1 (REDDY et al) 19 March 2002, col. 11-17.	1-20
X	Database Caplus on STN, Chemical abstracts, (Columbus OH, USA) CA:101:23063, 'Synthesis of alpha beta unsaturated sulfones' Acta Chim. Hung. REDDY M.V.R. et al., 1984, Vol. 115, No. 3, pages 269-271.	1,3-4,

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 MAY 2002	31 JUL 2002
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer JEAN F VOLLANO Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)★

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US02/05817

B. FIELDS SEARCHED
Electronic data bases consulted (Name of data base and where practicable terms used):

CAS ONLINE, EAST, BEILSTEIN

search terms: drawing structure, styryl sulfone, styryl thioether, styryl sulfide, Z configuration, anticancer agent

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (July 1998)*

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100085774
弁理士 風間 弘志
(72)発明者 イー．プレムクマル レディー
アメリカ合衆国 １９０８５ ペンシルベニア、ビラノーバ、アタバリー ロード ５４７
(72)発明者 エム．ヴィ．ラマナ レディー
アメリカ合衆国 １９０８２－５４２９ ペンシルベニア、アッパー ダービー、セント ジョーゼフ ドライブ ９２１