



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 08 098 T2 2005.10.27

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 180 024 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 08 098.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US00/08350

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 919 829.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 00/57872

(86) PCT-Anmeldetag: 30.03.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 05.10.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 20.02.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 04.02.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 27.10.2005

(51) Int Cl.⁷: A61K 31/10

C07C 317/10, C07C 321/20

(30) Unionspriorität:

282855 31.03.1999 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Temple University of the Commonwealth System
of Higher Education, Philadelphia, Pa., US

(72) Erfinder:

REDDY, Premkumar, E., Villanova, US; REDDY, V.,
M., Upper Darby, US

(74) Vertreter:

Murgitroyd & Company, 80687 München

(54) Bezeichnung: Z-STYRYL SULFONEN ALS ANTI-KREBSMITTEL

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Dies ist eine Teilstudie der gleichzeitig anhängigen Anmeldung mit der Eingangsnummern 09/282,855, eingereicht am 31. März 1999, deren gesamte Offenbarung unter Bezugnahme hier eingeschlossen ist.

Bereich der Erfindung

[0002] Die Erfindung bezieht sich auf Zusammensetzungen und die Verwendung dieser Verbindungen für die Zubereitung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs.

Hintergrund der Erfindung

[0003] An Transmembranrezeptoren empfangene extrazelluläre Signale werden in die Zellen über die Signalübertragungswege weitergeleitet (Pelech et al., *Science* 257:1335 (1992)), die mit einem weiten Bereich physiologischer Vorgänge in Verbindung gebracht werden, wie etwa der Induktion von Zellvermehrung, -differenzierung oder -apoptosis (Davis et al., *J. Biol. Chem.* 268:14553 (1993)). Die Mitogen aktivierte Proteinkinase (MAPK)-Kaskade ist ein wichtiges Signalsystem, durch das Zellen extrazelluläre Reize in intrazelluläre Reaktionen übertragen (Nishida et al., *Trends Biochem. Sci.* 18:128 (1993); Blumer et al., *Trends Biochem. Sci.* 19:236 (1994)). Viele Schritte dieser Kaskade werden konserviert, und Homologe für MAP-Kinasen sind in verschiedenen Arten entdeckt worden.

[0004] In Säugetierzellen sind die extrazellulären Signal regulierten Kinassen (ERK), ERK-1 und ERK-2 die archetypischen und am besten untersuchten Mitglieder der MAPK-Familie, die alle das einzigartige Merkmal aufweisen, durch Phosphorylierung an Threonin und Tyrosin-Resten durch eine stromaufwärts liegende dualspezifische Kinase aktiviert zu werden (Posada et al., *Science* 255:212 (1992); Biggs III et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:6295 (1992); Garner et al., *Genes Dev.* 6:1280 (1992)).

[0005] Neueste Studien haben eine zusätzliche Untergruppe von MAPK, bekannt als c-Jun-NH₂-terminale Kinassen 1 und 2 (JNK-1 und JNK-2) identifiziert, die unterschiedliche Substratspezifitäten aufweisen und durch unterschiedliche Stimuli reguliert werden (Hibi et al., *Genes Dev.* 7:2135 (1993)). JNK sind Mitglieder der Klasse von Stress aktivierte Proteinkinasen (SAPK). Bei JNK hat sich gezeigt, dass sie durch die Behandlung von Zellen mit UV-Strahlung, entzündungsfördernde Zytokine und umgebungsbedingte Beanspruchung aktiviert werden (Derijard et al., *Cell* 1025 (1994)). Die aktivierte JNK bindet sich an den Amino-Terminus des c-Jun-Proteins und erhöht die transkriptionale Aktivität des Proteins durch dessen Phosphorylierung an ser63 und ser73 (Adler et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:5341 (1992); Kwok et al., *Nature* 370:223 (1994)).

[0006] Eine Analyse der abgeleiteten Primärsequenz der JNK deutet darauf hin, dass sie entfernt mit ERK verwandt sind (Davis, *Trends Biochem. Sci.* 19:470 (1994)). Sowohl ERK als auch JNK werden als Reaktion auf externe Stimuli auf Tyr und Thr phosphoryliert, was in deren Aktivierung resultiert (Davis, *Trends Biochem. Sci.* 19:470 (1994)). Die Stellen der Phosphorylierung (Thr und Tyr), die bei deren Aktivierung eine kritische Rolle spielen, sind zwischen ERK und JNK konserviert (Davis, *Trends Biochem. Sci.* 19:470 (1994)). Diese Stellen der Phosphorylierung befinden sich jedoch innerhalb ausgeprägter duality Phosphorylierungsmotive: Thr-Pro-Tyr (JNK) und Thr-Glu-Tyr (ERK). Die Phosphorylierung von MAPK und JNK durch ein externes Signal umfasst oft die Aktivierung von Protein-Tyrosin-Kinasen (PTK) (Gille et al., *Nature* 358:414 (1992)), die eine grosse Proteinfamilie ausmachen, die mehrere Wachstumsfaktorrezeptoren und andere Signalkaskaden umspannt.

[0007] Protein-Tyrosin-Kinasen sind Enzyme, die eine wohldefinierte chemische Reaktion katalysieren: die Phosphorylierung eines Tyrosin-Rests (Hunter et al., *Annu Rev Biochem* 54:897 (1985)). Rezeptor-Tyrosin-Kinasen sind besonders attraktive Ziele für die Entwicklung von Medikamenten, da es wahrscheinlich ist, dass die Blocker für die Substratdomäne dieser Kinasen ein wirksames und selektives antiproliferatives Mittel ergeben. Die potentielle Verwendung von Protein-Tyrosin-Kinase-Blockern als antiproliferative Mittel wurde bereits 1981 erkannt, als Querzatin als PTK-Blocker vorgeschlagen wurde (Graziani et al., *Eur. J. Biochem.* 135:583-589 (1983)).

[0008] Der am besten verstandene MAPK-Pfad umfasst extrazelluläre Signal regulierte Kinassen, die die Ras-Raf-MEK-ERK-Kinase-Kaskade ausmachen (Boudewijn et al., *Trends Biochem. Sci.* 20, 18 (1995)). Sobald dieser Pfad durch verschiedene Stimuli aktiviert wird, phosphoryliert MAPK verschiedene Proteine einschließlich mehrerer Transkriptionsfaktoren, die sich in den Nucleus verlagern und die Transkription von Genen aktivieren. Eine negative Regulierung dieses Pfads könnte die Kaskade dieser Ereignisse zum Stillstand

bringen.

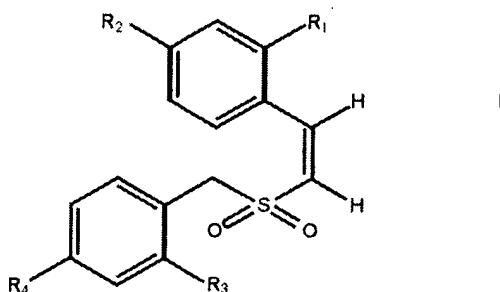
[0009] Neue antineoplastische Chemotherapeutika, die auf Rezeptor-Tyrosin-Kinasen abzielen und die die Ras-Raf-MEK-ERK-Kinase-Kaskade zum Stillstand bringen, werden benötigt. Es ist wahrscheinlich, dass Onkoproteine im Allgemeinen und Signal transduzierende Proteine im Besonderen bessere Ziele für die Chemotherapie sind, da sie eine Unterklasse von Proteinen repräsentieren, deren Aktivitäten für die Zellvermehrung von wesentlicher Bedeutung sind, und weil ihre Aktivitäten bei proliferativen Störungen bedeutend verstärkt werden.

Zusammenfassung der Erfindung

[0010] Es ist ein Ziel der Erfindung, Verbindungen, Zusammensetzungen und die Anwendung von diesen Verbindungen für die Zubereitung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs und anderen proliferativen Störungen bereitzustellen. Die biologisch aktiven Verbindungen liegen in der Form von (Z)-Styryl-benzylsulfonen vor.

[0011] Es ist ein weiteres Ziel der Erfindung, Intermediärsubstanzen bereitzustellen, die zur Zubereitung von Verbindungen mit antineoplastischer Aktivität nützlich sind. Die Intermediärsubstanzen beinhalten (Z)-Styryl-benzylsulfide.

[0012] Die vorliegende Erfindung berücksichtigt pharmazeutische Zusammensetzungen, die einen pharmazeutisch akzeptablen Träger und eine oder mehrere Verbindungen der Formel I beinhalten,



wobei

R₁ aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor und Nitro, ausgewählt wird;

R₂ aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die 1–6 Kohlenstoffatome enthalten, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkoxygruppen, die 1–6 Kohlenstoffatome, Chlor, Brom, Iod und Fluor enthalten, ausgewählt wird; und

R₃ und R₄ unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die 1–6 Kohlenstoffatome enthalten, Nitro, Chlor, Brom, Iod und Fluor ausgewählt werden; vorausgesetzt, dass mindestens eins von R₁ oder R₂ Wasserstoff ist.

[0013] Gemäß einer Ausführungsform derartiger Zusammensetzungen wird R₂ aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die 1–6 Kohlenstoffatome enthalten, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkoxygruppen, die 1–6 Kohlenstoffatome enthalten, Chlor, Brom und Fluor, ausgewählt; und R₃ und R₄ werden unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Niederalkyl, Nitro, Chlor, Brom und Fluor, ausgewählt. Gemäß einer anderen Ausführungsform ist mindestens eins von R₂, R₃ und R₄ Iod.

[0014] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen von Verbindungen von Formel I bereitgestellt, wobei R₁ Wasserstoff ist. Noch besser sind R₁ und R₃ Wasserstoff, und R₂ und R₄ werden unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus Chlor, Fluor, Iod und Brom, ausgewählt, am besten aus Chlor, Brom und Fluor.

[0015] Gemäß einer anderen Ausführungsform der Erfindung werden neuartige Verbindungen von Formel I bereitgestellt, wobei R₁, R₂, R₃ und R₄ wie oben definiert sind, vorausgesetzt dass:

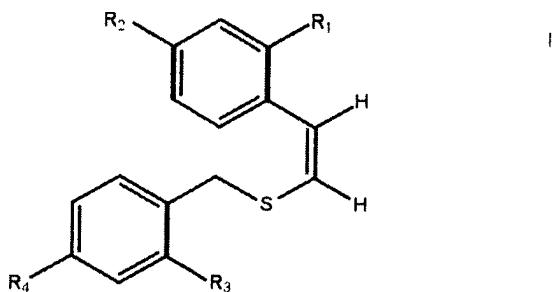
- (a) mindestens eins von R₁ oder R₂ Wasserstoff ist;
- (b) R₁ und R₂ nicht beide Wasserstoff sein können, wenn:
 - (i) sowohl R₃ als auch R₄ Wasserstoff sind,
 - (ii) R₃ Chlor und R₄ Wasserstoff ist, oder
 - (iii) R₄ Chlor und R₃ Wasserstoff ist; und

- (c) wenn R₁ Wasserstoff und R₂ Methyl ist:
 (i) können sowohl R₃ als auch R₄ nicht Wasserstoff sein,
 (ii) kann R₃ nicht Chlor sein, wenn R₄ Wasserstoff ist, und
 (iii) kann R₄ nicht Chlor sein, wenn R₃ Wasserstoff ist.

[0016] Gemäß einer Ausführungsform neuartiger Verbindungen wird R₂ aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die 1–6 Kohlenstoffatome enthalten, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkoxygruppen, die 1–6 Kohlenstoffatome enthalten, Chlor, Brom und Fluor, ausgewählt; und R₃ und R₄ sind unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die 1–6 Kohlenstoffatome enthalten, Nitro, Chlor, Brom und Fluor ausgewählt. Gemäß einer anderen Ausführungsform ist mindestens eins von R₂, R₃ und R₄ Iod.

[0017] In den neuartigen Verbindungen der Erfindung ist R₁ vorzugsweise Wasserstoff. Noch besser sind R₁ und R₃ Wasserstoff, und R₂ und R₄ werden unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus Chlor, Fluor, Iod und Brom, ausgewählt, am besten aus Chlor, Brom und Fluor.

[0018] Gemäß einer anderen Ausführungsform der Erfindung werden (Z)-Styryl-benzylsulfide bereitgestellt, die bei der Zubereitung der biologisch aktiven (Z)-Styryl-benzylsulfone als Intermediärsubstanzen nützlich sind. Die (Z)-Styryl-benzylsulfide weisen die folgende Formel auf:



wobei:

R₁ aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor und Nitro, ausgewählt wird;
 R₂ aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die 1–6 Kohlenstoffatome enthalten, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkoxygruppen, die 1–6 Kohlenstoffatome enthalten, Chlor, Brom, Iod und Fluor, ausgewählt wird, vorausgesetzt, dass mindestens eins von R₁ oder R₂ Wasserstoff ist;

R₃ und R₄ unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die 1–6 Kohlenstoffatome enthalten, Nitro, Chlor, Brom, Iod und Fluor, ausgewählt werden; vorausgesetzt, dass

- (a) mindestens eins von R₁ oder R₂ Wasserstoff ist;
- (b) R₁ und R₂ nicht beide Wasserstoff sein können, wenn:
 - (i) sowohl R₃ als auch R₄ Wasserstoff sind,
 - (ii) R₃ Chlor und R₄ Wasserstoff ist, oder
 - (iii) R₄ Chlor und R₃ Wasserstoff ist; und
- (c) wenn R₁ Wasserstoff und R₂ Methyl ist:
 - (i) können sowohl R₃ als auch R₄ nicht Wasserstoff sein,
 - (ii) kann R₃ nicht Chlor sein, wenn R₄ Wasserstoff ist, und
 - (iii) kann R₄ nicht Chlor sein, wenn R₃ Wasserstoff ist.

[0019] Gemäß einer Ausführungsform der vorher erwähnten Intermediärsubstanzen wird R₂ aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die 1–6 Kohlenstoffatome enthalten, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkoxygruppen, die 1–6 Kohlenstoffatome enthalten, Chlor, Brom und Fluor, ausgewählt; und R₃ und R₄ werden unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Niederalkyl, Nitro, Chlor, Brom und Fluor, ausgewählt. Gemäß einer anderen Ausführungsform ist mindestens eins von R₂, R₃ und R₄ Iod.

[0020] Bei den vorher erwähnten Intermediärsubstanzen ist R₁ vorzugsweise Wasserstoff. Noch besser sind R₁ und R₃ Wasserstoff, und R₂ und R₄ werden unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus Chlor, Fluor, Iod und Brom, am besten aus Chlor, Brom und Fluor ausgewählt.

[0021] Wenn R₂, R₃ und/oder R₄ ein Halogen ist, wird das Halogen vorzugsweise aus der Gruppe bestehend

aus Chlor, Brom und Fluor, ausgewählt.

[0022] Die bevorzugte Alkylgruppe ist Methyl. Die bevorzugte Alkoxygruppe ist Methoxy.

[0023] Gemäß einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung einer Einzelperson gegen Krebs oder eine andere proliferative Störung bereitgestellt, das das Verabreichen einer wirksamen Menge der vorher genannten pharmazeutischen Zusammensetzung an die Einzelperson beinhaltet.

[0024] Bei einer anderen Ausführungsform wird ein Verfahren zum Hemmen des Wachstums von Tumorzellen in einer unter Krebs leidenden Einzelperson bereitgestellt, das das Verabreichen einer wirksamen Menge der vorher genannten pharmazeutischen Zusammensetzung an die Einzelperson beinhaltet.

[0025] Bei einer anderen Ausführungsform wird ein Verfahren zur Induzierung von Apoptosis von Krebszellen, noch besser Tumorzellen, in einer unter Krebs leidenden Einzelperson bereitgestellt, das das Verabreichen einer wirksamen Menge der vorher genannten pharmazeutischen Zusammensetzung an die Einzelperson beinhaltet.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0026] Gemäß der vorliegenden Erfindung können gewisse (Z)-Styryl-sulfon-Derivate verschiedene Tumorzelltypen selektiv töten, ohne normale Zellen zu töten. Ohne durch irgendeine Theorie gebunden sein zu wollen wird angenommen, dass die Verbindungen den MAPK-Signalübertragungsweg beeinträchtigen, wodurch Wachstum und Lebensfähigkeit der Tumorzellen beeinträchtigt werden. Diese Hemmung des Zellwachstums wird mit der Regulierung der ERK- und JNK-Typen von MAPK verbunden.

[0027] Es hat sich gezeigt, dass die Verbindungen der Erfindung die Proliferation verschiedener Tumorzellen hemmen, indem sie Zelltod induzieren. Die Verbindungen sind gegen einen weiten Bereich von Tumortypen wirksam, was die folgenden einschließt, aber nicht auf diese begrenzt ist: Brust-, Prostata-, Eierstock-, Lungen-, Gehirn- (d. h. Gliom) und Nierentumore. Die Verbindungen sind auch gegen leukämische Zellen wirksam. Die Verbindungen töten in den Konzentrationen, in denen Tumorzellen getötet werden, keine normalen Zellen.

[0028] Die Behandlung dieses weiten Bereichs von Tumorzellen mit den Styryl-sulfon-Verbindungen der Erfindung führt zur Hemmung der Zellvermehrung und der Induktion von apoptotischem Zelltod. Bei Brusttumoren wird die Wirkung sowohl bei Östrogen-Rezeptor (ER) positiven als auch bei Östrogen-Rezeptor negativen Zellen beobachtet.

[0029] Die Verbindungen sind auch bei der Behandlung von nicht kanzerösen proliferativen Störungen nützlich, die die folgenden einschließen, aber nicht auf diese begrenzt sind: Haemangiomatosis bei Neugeborenen, sekundäre progressive Multiple Sklerose, chronisch progressive myelode generative Störung, Neurofibromatosis generalisata, Ganglioneuromatose, Keloidbildung, Osteodystrophia deformans, proliferierende Mastopathie, Peyronie-Krankheit, Restenose und Zirrhose.

[0030] Mit den Verbindungen der Erfindung behandelte Tumorzellen akkumulieren in der G2/M-Phase des Zellzyklus. Während die Zellen aus der G2/M-Phase austreten, scheinen sie Apoptosis zu durchlaufen. Die Behandlung von normalen Zellen mit den Styryl-sulfonen führt nicht zu Apoptosis.

[0031] Sowohl die mit den Styryl-sulfon-Verbindungen der Erfindung behandelten Zellen als auch die unbehandelten Zellen weisen ähnliche Niveaus intrazellulärer ERK-2 auf, aber die biochemische Aktivität der ERK-2, beurteilt durch deren Fähigkeit, das Substrat Myelin Basisches Protein (MBP) zu phosphorylieren, wird, verglichen mit unbehandelten Zellen bei mit Arzneimitteln behandelten Zellen beträchtlich verringert. Ohne durch irgendeine Theorie gebunden sein zu wollen legen diese Ergebnisse nah, dass die Styryl-Sulfone der vorliegenden Erfindung die Phosphorylierungskapazität der ERK-2 blockieren.

[0032] Die Styryl-Sulfone der vorliegenden Erfindung verbessern die Fähigkeit von JNK, c-Jun-Proteine im Vergleich zu Placebo-Zellen zu phosphorylieren. Ohne durch irgendeine Theorie gebunden sein zu wollen legt dieses Ergebnis nah, dass die Styryl-Sulfone wie entzündungsfördernde Zytokine oder UV-Licht wirken können, indem sie den JNK-Pfad aktivieren, der wiederum Gene anschalten kann, die für die Hemmung des Zellwachstums und Apoptosis verantwortlich sind.

Synthese von (Z)-Styryl-sulfonen

[0033] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurden durch synthetische Verfahren zubereitet, was reine Verbindungen in der (Z)-Isomer-konfiguration ergibt. Daher ergibt die nukleophile Zugabe des geeigneten Thiols zu substituiertem Ethinylbenzen mit nachfolgender Oxidation des resultierenden Sulfids durch Wasserstoffperoxid das Z-Styryl-sulfon. Der Vorgang wird im Allgemeinen von Reddy et al., Sulfur Letters 13:83 (1991) beschrieben, deren gesamte Offenbarung hier als Referenz eingeschlossen ist.

[0034] Die Verbindungen sind gemäß dem Cahn-Ingold-Prelog-System, den IUPAC-Empfehlungen von 1974, Abschnitt E, Stereochemie, in Nomenclature of Organic Chemistry, Pergamon, Elmsford, N. Y., 1979 (das "Blaue Buch") benannt.

[0035] Im ersten Schritt der Synthese wird die Reaktion des Natriumsalzes von Benzylmercaptan oder des geeigneten substituierten Benzylmercaptans mit Ethinylbenzen oder dem geeigneten substituierten Ethinylbenzen zugelassen, wodurch das reine Z-Isomer des entsprechenden Styryl-benzylsulfids mit gutem Ertrag gebildet wird.

[0036] Im zweiten Schritt der Synthese wird die (Z)-Styryl-benzylsulfid-Intermediärsubstanz zu dem entsprechenden Sulfon in der reinen Z-isomeren Form durch Behandlung mit Wasserstoffperoxid oxidiert.

Allgemeiner Vorgang

A Synthese von intermediären Sulfiden

[0037] Zu einer refluxierenden methanolischen Lösung aus substituiertem oder nicht substituiertem aus 460 mg (0,02 g-Atom) (i) Natrium, (ii) substituiertem oder nicht substituiertem Benzylmercaptan (0,02 Mol) und (iii) 80 ml absolutem Methanol zubereiteten Natriumbenzylthiolat wurde frisch destilliertes substituiertes oder nicht substitutiertes Ethinylbenzen hinzugegeben. Die Mischung wird 20 Stunden refluxiert, abgekühlt und dann auf gemahlenes Eis gegossen. Das rohe Produkt wird gefiltert, getrocknet und aus Methanol oder wässrigem Methanol wieder kristallisiert, um ein reines (Z)-Styryl benzylsulfid zu ergeben.

B. Synthese von Sulfon

[0038] Eine eiskalte Lösung eines (Z)-Styryl-benzylsulfids (3,0 g) in 30 ml Eisessig wird mit 7,5 ml 30%igem Wasserstoffperoxid behandelt. Die Reaktionsmischung wird 1 Stunde refluxiert und dann auf gemahlenes Eis gegossen. Der abgetrennte Festkörper wird gefiltert, getrocknet und aus 2-Propanol wieder kristallisiert, um das reine (Z)-Styryl-benzylsulfon zu ergeben. Die Reinheit der Verbindungen wird durch Dünnschichtchromatographie ermittelt, und die geometrische Konfiguration wird durch Analyse von Infrarot- und Kernmagnetische Resonanz-Spektraldaten zugeordnet.

Therapeutische Verabreichung

[0039] Die Styryl-Sulfone der Erfindung können in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht werden, in Verbindung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger. Der aktive Inhaltsstoff in derartigen Formulierungen kann in 0,1 bis 99,99 Gewichtsprozent vorliegen. Mit „pharmazeutisch akzeptablem Träger“ ist jeder beliebige Träger, jedes Verdünnungs- oder Bindemittel gemeint, das mit den anderen Inhaltsstoffen der Formulierung kompatibel ist und nicht schädlich für den Empfänger ist.

[0040] Die Verbindungen der Erfindung können an Einzelpersonen (Säuger, einschließlich Tieren und Menschen), die unter Brust- oder Prostatakrebs leiden, verabreicht werden. Die Verbindungen können auf jede Art verabreicht werden, einschließlich oraler und parenteraler Verabreichung. Parenterale Verabreichung schließt zum Beispiel intravenöse, intramuskuläre, intraarterielle, intraperitoneale, intranasale, rektale oder subkutane Verabreichung ein. Das aktive Mittel wird vorzugsweise mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger, der auf der Basis der ausgewählten Art der Verabreichung und der pharmazeutischen Standardpraxis ausgewählt ist, verabreicht.

[0041] Das aktive Mittel kann in Dosierungsformen gemäß der Standardpraxis im Bereich der pharmazeutischen Zubereitungen formuliert werden. Siehe Gennaro Alphonso, Hrsg., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Ausg., (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA. Geeignete Dosierungsformen können zum Beispiel Tabletten, Kapseln, Lösungen, parenterale Lösungen, Pastillen, Zäpfchen oder Suspensionen beinhalten.

[0042] Für die parenterale Verabreichung kann das aktive Mittel mit einem geeigneten Träger oder Verdünnungsmittel wie etwa Wasser, einem Öl, Salzlösung, wässriger Dextrose (Glukose) und verwandten Zuckerlösungen gemischt werden, oder einem Glykol wie etwa Propylenglykol oder Polyethylenenglykol. Lösungen für die parenterale Verabreichung enthalten vorzugsweise ein wasserlösliches Salz des aktiven Mittels. Stabilisierungsmittel, Antioxidationsmittel und Konservierungsmittel können ebenfalls hinzugegeben werden. Geeignete Antioxidationsmittel umfassen Sulfit, Ascorbinsäure, Zitronensäure und deren Salze, und Natrium-EDTA. Geeignete Konservierungsmittel umfassen Benzalkoniumchlorid, Methyl- oder Propylparaben und Chlorbutanol.

[0043] Für die orale Verabreichung kann das aktive Mittel mit einem oder mehreren festen inaktiven Inhaltsstoffen für die Zubereitung von Tabletten, Kapseln oder anderen geeigneten oralen Dosierungsformen kombiniert werden. Das aktive Mittel kann zum Beispiel mit Carboxymethylcellulosecalcium, Magnesiumstearat, Mannitol und Stärke kombiniert und dann durch ein herkömmliches Tabletterungsverfahren in Tabletten geformt werden.

[0044] Die spezifische Dosierung der Verbindung gemäß der Erfindung zum Erzielen von therapeutischem Nutzen wird natürlich von den besonderen Umständen des individuellen Patienten bestimmt werden, einschließlich der Größe, des Gewichts, des Alters und des Geschlechts des Patienten, der Art und dem Stadium der Krankheit, der Aggressivität der Krankheit und der Art der Verabreichung. Eine tägliche Dosierung von ungefähr 0,05 bis ungefähr 50 mg/kg/Tag kann zum Beispiel benutzt werden. Höhere oder niedrigere Dosierungen werden ebenfalls in Erwägung gezogen.

[0045] Die Anwendungsart der Erfindung wird durch die folgenden, nicht einschränkenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1

Z-Styryl-benzylsulfon

[0046] Eine Lösung aus Ethinylbenzen (0,02 Mol) und Benzylmercaptan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang, Teil A, unterzogen, um Z-Styryl-benzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde mit 65% Ertrag durch Oxidation des Sulfids gemäß dem allgemeinen Vorgang, Teil B. $^1\text{H}\text{NMR}$ (CDCl_3) δ 4,50 (2H, s), 6,65 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 11,2$), 7,18–7,74 (10H aromatisch + 1H ethylenisch) erhalten.

Beispiel 2

Z-Styryl-4-chlorbenzylsulfon

[0047] Eine Lösung aus Ethinylbenzen (0,02 Mol) und 4-Chlorbenzylmercaptan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-Styryl-4-chlorbenzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 72% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR}$ (CDCl_3) δ 4,56 (2H, s), 6,68 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 11,8$), 7,20–7,64 (9H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 3

Z-Styryl-2-chlorbenzylsulfon

[0048] Eine Lösung aus Ethinylbenzen (0,02 Mol) und 2-Chlorbenzylmercaptan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-Styryl-2-chlorbenzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 68% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR}$ (CDCl_3) δ 4,50 (2H, s), 6,65 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 12,0$), 7,18–7,74 (9H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 4

Z-Styryl-4-fluorbenzylsulfon

[0049] Eine Lösung aus Ethinylbenzen (0,02 Mol) und 4-Fluorbenzylmercaptan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-Styryl-4-fluorbenzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 70% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR}$ (CDCl_3) δ 4,58 (2H, s), 6,62 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 11,86$), 7,18–7,60 (9H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 5

Z-4-Chlorstyryl-benzylsulfon

[0050] Eine Lösung aus 4-Chlorethinylbenzen (0,02 Mol) und Benzylmercaptopan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Chlorstyryl-benzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 74% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR}$ (CDCl_3) δ 4,55 (2H, s), 6,66 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 12,12$), 7,16–7,65 (9H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 6

Z-4-Chlorstyryl 4-chlorbenzylsulfon

[0051] Eine Lösung aus 4-Chlorethinylbenzen (0,02 Mol) und 4-Chlorbenzylmercaptopan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Chlorstyryl-4-chlorbenzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 76% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR}$ (CDCl_3) δ 4,62 (2H, s), 6,68 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 11,92$), 7,18–7,60 (8H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 7

Z-4-Chlorstyryl-2-chlorbenzylsulfon

[0052] Eine Lösung aus 4-Chlorethinylbenzen (0,02 Mol) und 2-Chlorbenzylmercaptopan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem Allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Chlorstyryl-2-chlorbenzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 73% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR}$ (CDCl_3) δ 4,56 (2H, s), 6,70 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 12,05$), 7,18–7,64 (8H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 8

Z-4-Chlorstyryl-4-fluorbenzylsulfon

[0053] Eine Lösung aus 4-Chlorethinylbenzen (0,02 Mol) und 4-Fluorbenzylmercaptopan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Chlorstyryl-4-fluorbenzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 82% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR}$ (CDCl_3) δ 4,60 (2H, s), 6,70 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 11,78$), 7,18–7,60 (8H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 9

Z-4-Fluorstyryl-benzylsulfon

[0054] Eine Lösung aus 4-Fluorethinylbenzen (0,02 Mol) und Benzylmercaptopan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Fluorstyryl-benzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 76% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR}$ (CDCl_3) δ 4,54 (2H, s), 6,68 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 11,94$), 7,12–7,58 (9H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 10

Z-4-Fluorstyryl-4-chlorbenzylsulfon

[0055] Eine Lösung aus 4-Fluorethinylbenzen (0,02 Mol) und 4-Chlorbenzylmercaptopan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Fluorstyryl-4-chlorbenzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 82% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR}$ (CDCl_3) δ 4,60 (2H, s), 6,68 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 11,84$), 7,18–7,60 (8H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 11

Z-4-Fluorstyryl-2-chlorbenzylsulfon

[0056] Eine Lösung aus 4-Fluorethinylbenzen (0,02 Mol) und 2-Chlorbenzylmercaptopan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Fluorstyryl-2-chlorben-

zylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 74% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta 4,55$ (2H, s), 6,66 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 11,94$), 7,20–7,65 (8H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 12

Z-4-Fluorstyryl-4-fluorbenzylsulfon

[0057] Eine Lösung aus 4-Fluorethinylenbenzen (0,02 Mol) und 4-Fluorbenzylmercaptopan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Fluorstyryl-4-fluorbenzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 78% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta 4,60$ (2H, s), 6,65 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 11,83$), 7,20–7,65 (8H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 13

Z-4-Bromstyryl-benzylsulfon

[0058] Eine Lösung aus 4-Bromethinylenbenzen (0,02 Mol) und Benzylmercaptopan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Bromstyryl-benzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 80% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta 4,52$ (2H, s), 6,80 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 11,98$), 7,18–7,59 (9H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 14

Z-4-Bromstyryl-4-chlorbenzylsulfon

[0059] Eine Lösung aus 4-Bromethinylenbenzen (0,02 Mol) und 4-Chlorbenzylmercaptopan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Bromstyryl-4-chlorbenzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 87% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta 4,58$ (2H, s), 6,72 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 12,08$), 7,15–7,68 (8H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 15

Z-4-Bromstyryl-2-chlorbenzylsulfon

[0060] Eine Lösung aus 4-Bromethinylenbenzen (0,02 Mol) und 2-Chlorbenzylmercaptopan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Bromstyryl-2-chlorbenzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 84% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta 4,57$ (2H, s), 6,70 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 11,58$), 7,18–7,58 (8H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 16

Z-4-Bromstyryl-4-fluorbenzylsulfon

[0061] Eine Lösung aus 4-Bromethinylenbenzen (0,02 Mol) und 4-Fluorbenzylmercaptopan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Bromstyryl-4-fluorbenzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 78% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta 4,58$ (2H, s), 6,65 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 11,78$), 7,22–7,67 (8H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 17

Z-4-Methylstyryl-benzylsulfon

[0062] Eine Lösung aus 4-Methylethinylenbenzen (0,02 Mol) und Benzylmercaptopan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Methylstyryl-benzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 70% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta 2,48$ (3H, s), 4,60 (2H, s), 6,68 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 11,94$), 7,20–7,65 (9H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 18

Z-4-Methylstyryl-4-chlorbenzylsulfon

[0063] Eine Lösung aus 4-Methylethinylbenzen (0,02 Mol) und 4-Chlorbenzylmercantan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Methylstyryl-4-chlorbenzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 74% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR}$ (CDCl_3) δ 2,46 (3H, s), 4,64 (2H, s), 6,75 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 12,21$), 7,18–7,57 (9H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 19

Z-4-Methylstyryl-2-chlorbenzylsulfon

[0064] Eine Lösung aus 4-Methylethinylbenzen (0,02 Mol) und 2-Chlorbenzylmercantan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Methylstyryl-2-chlorbenzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 76% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR}$ (CDCl_3) δ 2,50 (3H, s), 4,58 (2H, s), 6,80 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 11,88$), 7,20–7,63 (9H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 20

Z-4-Methylstyryl-4-fluorbenzylsulfon

[0065] Eine Lösung aus 4-Methylethinylbenzen (0,02 Mol) und 4-Fluorbenzylmercantan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wurde dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Methylstyryl-4-fluorbenzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wurde nach Oxidierung mit 69% Ertrag erhalten. $^1\text{H}\text{NMR}$ (CDCl_3) δ 2,46 (3H, s), 4,62 (2H, s), 6,78 (1H, d, $J_{\text{H,H}} = 11,98$), 7,18–7,59 (9H aromatisch + 1H ethylenisch).

Beispiel 21

Z-4-Fluorstyryl-4-iodbenzylsulfon

[0066] Eine Lösung aus 4-Fluorethinylbenzen (0,02 Mol) und 4-Iodbenzylmercantan (0,02 Mol) und metallischem Natrium (0,02 g-Atom) wird dem allgemeinen Vorgang unterzogen, um Z-4-Fluorstyryl-4-iodbenzylsulfid zu bilden. Die Titelverbindung wird nach der Oxidierung erhalten.

Beispiel 22

[0067] Die Wirkung von Z-Styryl-Sulfonen auf Brust-, Prostata- und Eierstocktumorzelllinien.

A. Zellen.

[0068] Die Wirkung von Z-Styryl-Sulfonen auf normale Fibroplasten und auf Tumorzellen mit Ursprung in Brust-, Prostata- und Eierstock wurde unter Verwendung der folgenden Zelllinien untersucht: Brusttumorzelllinien: MCF-7, BT-20 und 435; Prostatatumorzelllinien LnCaP und DU-145; und Eierstocktumorzelllinien OVCAR und SKOV3. NIH3T3- und HFL-Zellen, die normale murine bzw. humane Fibroplasten sind, wurden ebenfalls getestet. LnCap ist eine Androgen abhängige Prostatatumorzelllinie. MCF-7 ist eine Östrogen empfängliche Brusttumorzelllinie, während BT-20 und 435 Östrogen unempfängliche Brusttumorzelllinien sind. MCF-7, BT-20 und 435 wurden in DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) gezüchtet, das 10% fötales Rinderserum, supplementiert mit Penizillin und Streptomycin, enthält. LnCaP und Du145 wurden in RPMI mit 10 fötalen Rinderserum, das Penizillin und Streptomycin enthält, kultiviert. NIH3T3- und HFL-Zellen wurden in DMEM gezüchtet, das 10%, mit Penizillin und Streptomycin supplementiertes Kalbsserum enthält. Alle Zellkulturen wurden bei 37°C in einer befeuchteten Atmosphäre von 5%igem CO_2 gehalten.

B. Behandlung mit Z-Styryl-Sulfonen und Analyse der Lebensfähigkeit

[0069] Die Zellen wurden mit einer Testverbindung bei einer Konzentration von 2,5 mM behandelt, und die Lebensfähigkeit der Zelle wurde nach 72 Stunden durch das Trypanblau-Ausschluss-Verfahren bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angegeben.

[0070] Die Aktivität für jede Verbindung wird als ein Bereich von Zell induziertem Tod (% Tod) beschrieben,

wobei die niedrigste Aktivität im Bereich von 10–20% und die höchste über 75% liegt. Für jede getestete Verbindung wurde herausgefunden, dass die Aktivität für die drei Zellarten im gleichen Bereich lag.

[0071] Zwei der zwanzig getesteten Verbindungen (Beispiele 8 und 14) wiesen Tötungsraten von über 75% auf, drei Verbindungen (Beispiele 6, 10 und 16) wiesen Raten von 60–70% auf.

[0072] Die fünf Verbindungen, die die höchste Aktivität aufweisen, enthielten ein Halogen in der 4-Position in Formel I.

[0073] Die normalen Zellen HFL und NIH 3T3 wurden mit den gleichen Verbindungen wie in Tabelle 1 unter den gleichen Konzentrations- und Zeitbedingungen behandelt. Die normalen Zellen wurden nicht getötet.

Tabelle 1

Wirkung von (Z)-Styryl-benzylsulfonen auf Tumorzellen

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Tumorzellart		
					Brust	Prostata	Eierstock
1	H	H	H	H	-	-	-
2	H	H	H	Cl	+	+	+
3	H	H	Cl	H	+	+	+
4	H	H	H	F	+	+	+
5	H	Cl	H	H	+	+	+
6	H	Cl	H	Cl	+++	+++	+++
7	H	Cl	Cl	Cl	+	+	+
8	H	Cl	H	F	++++	++++	++++
9	H	F	H	H	+	+	+
10	H	F	H	Cl	+++	+++	+++
11	H	F	Cl	Cl	+	+	+
12	H	F	H	F	++	++	++
13	H	Br	H	H	+	+	+
14	H	Br	H	Cl	++++	++++	++++
15	H	Br	Cl	Cl	+	+	+
16	H	Br	H	F	+++	+++	+++
17	H	CH ₃	H	H	+	+	+
18	H	CH ₃	H	Cl	+	+	+
19	H	CH ₃	Cl	Cl	+	+	+
20	H	CH ₃	H	F	+	+	+

Die Aktivität der Verbindungen von 2,5 mM

nach 72 Stunden.

Brustzelllinien: MCF-7, BT-20, 435

Prostatazelllinien: LnCaP, DU-145

Eierstockzelllinien: OVCAR, SKOV3

10-20 % Tod	=	-
20-25 %	=	+
40-50 %	=	++
60-70%	=	+++
über 75 %	=	++++

Beispiel 23

Die Wirkung von Z-Styryl-Sulfonen auf Lungen-, Nieren- und Gehirntumorzelllinien

[0074] Dem Vorgang aus Beispiel 22 wurde für bestimmte (Z)-Benzylsulfone gefolgt, wobei die folgenden Krebszelllinien substituiert wurden: Lungenkrebs, N417 und H157; Nierenkrebs, CAKI-1 und CAKI-2; Gliom, U87 und SW1088. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2

Wirkung von (Z)-Styryl-benzylsulfonen auf Tumorzellen

Ex.	R_1	R_2	R_3	R_4	Tumorzellart		
					Lunge	Niere	Gliom
5	H	Cl	H	H	+	+	+
6	H	Cl	H	Cl	+++	+++	+++
7	H	Cl	Cl	Cl	+	+	+
8	H	Cl	H	F	++++	++++	++++
10	H	F	H	Cl	+++	+++	+++
11	H	F	Cl	Cl	+	+	+
12	H	F	H	F	++	++	++
14	H	Br	H	Cl	++++	++++	++++
15	H	Br	Cl	Cl	+	+	+
16	H	Br	H	F	+++	+++	+++
18	H	CH ₃	H	Cl	+	+	+
20	H	CH ₃	H	F	+	+	+

Die Aktivität der Verbindungen von 2,5 mM

nach 72 Stunden.

Lungenzelllinien: N417, H157

Nierenzelllinien: CAKI-1, CAKI-2

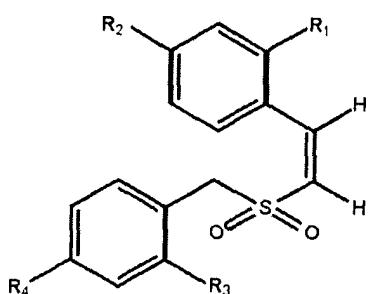
Gliomzelllinien: U87, SW1088

10-20 % Tod	=	-
20-25 %	=	+
40-50 %	=	++
60-70 %	=	+++
über 75 %	=	++++

[0075] Alle mit Bezug auf synthetische, zubereitende und analytische Vorgänge zitierte Referenzen sind hier unter Bezugnahme eingeschlossen.

Patentansprüche

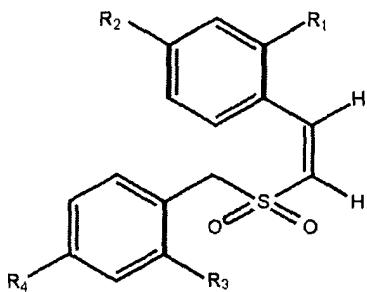
1. Eine Verbindung zur Verwendung in der Medizin, mit der folgenden Formel:



wobei

 R_1 aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor und Nitro, ausgewählt wird; R_2 aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die ein bis sechs Kohlenstoffatome enthalten, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkoxygruppen, die ein bis sechs Kohlenstoffatome enthalten, Chlor, Brom, Iod und Fluor, ausgewählt wird; und R_3 und R_4 unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die ein bis sechs Kohlenstoffatome enthalten, Nitro, Chlor, Brom, Iod und Fluor, ausgewählt werden; vorausgesetzt, dass mindestens eins von R_1 oder R_2 Wasserstoff ist.

2. Verbindung mit folgender Formel:



wobei

R_1 aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor und Nitro, ausgewählt wird;

R_2 aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die ein bis sechs Kohlenstoffatome enthalten, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkoxygruppen, die ein bis sechs Kohlenstoffatome enthalten, Chlor, Brom, Iod und Fluor, ausgewählt wird;

R_3 und R_4 unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die ein bis sechs Kohlenstoffatome enthalten, Nitro, Chlor, Brom, Iod und Fluor, ausgewählt werden;

vorausgesetzt, dass:

(a) mindestens eins von R_1 oder R_2 Wasserstoff ist;

(b) R_1 und R_2 nicht beide Wasserstoff sein können, wenn:

i. sowohl R_3 als auch R_4 Wasserstoff sind,

ii. R_3 Chlor und R_4 Wasserstoff ist, oder

iii. R_4 Chlor und R_3 Wasserstoff ist; und

(c) wenn R_1 Wasserstoff und R_2 Methyl ist: i. können sowohl R_3 als auch R_4 nicht Wasserstoff sein,

ii. kann R_3 nicht Chlor sein, wenn R_4 Wasserstoff ist, und

iii. kann R_4 nicht Chlor sein, wenn R_3 Wasserstoff ist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei:

R_2 aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die ein bis sechs Kohlenstoffatome enthalten, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkoxygruppen, die ein bis sechs Kohlenstoffatome enthalten, Chlor, Brom und Fluor, ausgewählt wird;

R_3 und R_4 unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die ein bis sechs Kohlenstoffatome enthalten, Nitro, Chlor, Brom und Fluor, ausgewählt werden.

4. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei mindestens eins von R_2 , R_3 und R_4 Iod ist.

5. Verbindung gemäß Anspruch 4, die Z-4-Fluorstyryl-4-iodbenzylsulfon ist.

6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R_1 Wasserstoff ist.

7. Verbindung gemäß Anspruch 6, wobei:

R_3 Wasserstoff ist; und

R_2 und R_4 unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus Chlor, Fluor, Iod und Brom ausgewählt werden.

8. Verbindung gemäß Anspruch 7, wobei R_2 und R_4 unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus Chlor, Fluor und Brom, ausgewählt werden.

9. Verbindung gemäß Anspruch 8, die aus der Gruppe, bestehend aus Z-4-Chlorstyryl-4-chlorbenzylsulfon, Z-4-Chlorstyryl-4-fluorbenzylsulfon, Z-4-Fluorstyryl-4-chlorbenzylsulfon, Z-4-Fluorstyryl-4-fluorbenzylsulfon, Z-4-Bromstyryl-4-chlorbenzylsulfon und Z-4-Bromstyryl-4-fluorbenzylsulfon, ausgewählt wird.

10. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die einen pharmazeutisch akzeptablen Träger und eine Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche beinhaltet.

11. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer proliferativen Störung.

12. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Medikaments

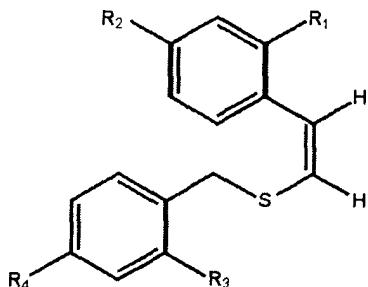
zur Induzierung von Apoptosis von Tumorzellen.

13. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 11, wobei die proliferative Störung Krebs ist.

14. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 13, wobei der Krebs aus der Gruppe, bestehend aus Eierstock-, Brust-, Prostata-, Lungen-, Nieren- und Gehirnkrebs, ausgewählt ist oder der Krebs Leukämie ist.

15. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 12, wobei die Tumorzellen aus der Gruppe, bestehend aus Eierstock-, Brust-, Prostata-, Lungen-, Nieren- und Gehirnumoren, ausgewählt wird.

16. Verbindung mit folgender Formel:



wobei

R_1 aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor und Nitro ausgewählt wird;

R_2 aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die ein bis sechs Kohlenstoffatome enthalten, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkoxygruppen, die ein bis sechs Kohlenstoffatome enthalten, Chlor, Brom, Iod und Fluor, ausgewählt wird;

R_3 und R_4 unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die ein bis sechs Kohlenstoffatome enthalten, Nitro, Chlor, Brom, Iod und Fluor, ausgewählt werden; vorausgesetzt, dass:

(a) mindestens eins von R_1 oder R_2 Wasserstoff ist;

(b) R_1 und R_2 nicht beide Wasserstoff sein können, wenn:

i. sowohl R_3 als auch R_4 Wasserstoff sind,

ii. R_3 Chlor und R_4 Wasserstoff ist, oder

iii. R_4 Chlor und R_3 Wasserstoff ist; und

(c) wenn R , Wasserstoff und R_2 Methyl ist:

i. können sowohl R_3 als auch R_4 nicht Wasserstoff sein,

ii. kann R_3 nicht Chlor sein, wenn R_4 Wasserstoff ist, und

iii. kann R_4 nicht Chlor sein, wenn R_3 Wasserstoff ist.

17. Verbindung gemäß Anspruch 16, wobei:

R_2 aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die ein bis sechs Kohlenstoffatome enthalten, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkoxygruppen, die ein bis sechs Kohlenstoffatome enthalten, Chlor, Brom und Fluor, ausgewählt wird;

R_3 und R_4 unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die ein bis sechs Kohlenstoffatome enthalten, Nitro, Chlor, Brom und Fluor, ausgewählt werden.

18. Verbindung gemäß Anspruch 16, wobei mindestens eins von R_2 , R_3 und R_4 Iod ist.

19. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 16 bis 18, wobei R_1 Wasserstoff ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen