

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4171656号
(P4171656)

(45) 発行日 平成20年10月22日 (2008.10.22)

(24) 登録日 平成20年8月15日 (2008.8.15)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/18 (2006.01)

A 6 1 K 31/18

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/4164 (2006.01)

A 6 1 K 31/4164

A 6 1 K 31/4192 (2006.01)

A 6 1 K 31/4192

請求項の数 7 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-567237 (P2002-567237)
 (86) (22) 出願日 平成14年2月28日 (2002.2.28)
 (65) 公表番号 特表2004-530655 (P2004-530655A)
 (43) 公表日 平成16年10月7日 (2004.10.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/005979
 (87) 国際公開番号 W02002/067865
 (87) 国際公開日 平成14年9月6日 (2002.9.6)
 審査請求日 平成17年1月31日 (2005.1.31)
 (31) 優先権主張番号 60/271, 985
 (32) 優先日 平成13年2月28日 (2001.2.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591135163

テンプル・ユニバーシティーオブ・ザ・コ
 モンウェルス・システム・オブ・ハイアー
 ・エデュケーション

TEMPLE UNIVERSITY-O
 F THE COMMONWEALTH
 SYSTEM OF HIGHER ED
 UCATION

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)

最終頁に続く

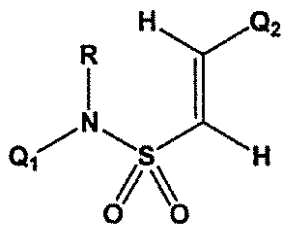
(54) 【発明の名称】 N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミド及びその製薬用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式の化合物又はそれらの製薬上許容できる塩を含む増殖性障害の治療用の薬剤：

【化 1】



I

10

ここで、

Q₁は、

フェニル基；又は

モノ -、ジ -、トリ -、テトラ - 又はペンタ - 置換フェニルであり、

ここで置換基は、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルコキシ及びスルファミルから独立して選ば
れ；Q₂は、

フェニル基；又は

20

モノ -、ジ -、トリ -、テトラ - 又はペンタ - 置換フェニルであり、
ここで置換基は、ハロゲン及び (C₁ ~ C₆) アルコキシから独立して選ばれ；
R は、
水素、又は (C₁ ~ C₆) アルキルである。

【請求項 2】

R が水素であり、Q₂ が、4 - 位置がハロゲン又はメトキシ基により置換されているフェニル基である請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 3】

化合物が

- (E) - スチリル - N - 4 - スルファミルフェニルスルホンアミド、 10
- (E) - スチリル - N - 4 - クロルフェニルスルホンアミド、
- (E) - スチリル - N - 4 - フルオルフェニルスルホンアミド、
- (E) - 4 - メトキシスチリル - N - メチル - N - フェニルスルホンアミド、
- (E) - 4 - クロルスチリル - N - 3 - クロルフェニルスルホンアミド、
- (E) - 4 - クロルスチリル - N - 2 - クロルフェニルスルホンアミド、
- (E) - 4 - メトキシスチリル - N - 4 - スルファミルフェニルスルホンアミド、
- (E) - 4 - クロルスチリル - N - 3 - フルオル - 4 - メトキシフェニルスルホンアミド
- 、
- (E) - 4 - クロルスチリル - N - 4 - フルオルフェニルスルホンアミド、
- (E) - 4 - メトキシスチリル - N - 4 - フルオルフェニルスルホンアミド、 20
- (E) - 4 - メトキシスチリル - N - 3 - フルオル - 4 - メトキシフェニルスルホンアミド、
- (E) - 4 - メトキシスチリル - N - 4 - フルオルフェニルスルホンアミド、
- (E) - 4 - フルオルスチリル - N - 4 - クロルフェニルスルホンアミド、
- (E) - 4 - メトキシスチリル - N - 2, 4, 6 - トリメトキシフェニルスルホンアミド
- 、
- (E) - 2, 4, 6 - トリメトキシスチリル - N - 4 - メトキシフェニルスルホンアミド
- 、
- (E) - 4 - メトキシスチリル - N - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオルフェニルスルホンアミド、 30
- (E) - スチリル - N - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオルフェニルスルホンアミド
- 及び
- (E) - 4 - フルオルスチリル - N - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオルフェニルスルホンアミド

よりなる群から選ばれる化合物又はそれらの製薬上許容できる塩である
請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 4】

増殖性障害が癌である請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の薬剤。

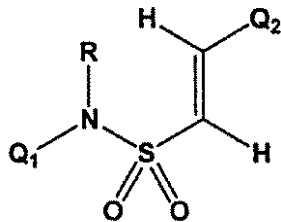
【請求項 5】

癌が卵巣、乳房、前立腺、肺、腎臓、結腸直腸及び脳の癌よりなる群から選択され、又は癌が白血病である請求項 4 に記載の薬剤。 40

【請求項 6】

次式の化合物又はそれらの製薬上許容できる塩を含む製薬組成物：

【化 1】



I

ここで、

Q_1 は、

フェニル基；又は

モノ -、ジ -、トリ -、テトラ - 又はペンタ - 置換フェニルであり、

ここで置換基は、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ及びスルファミルから独立して選ばれ；

Q_2 は、

フェニル基；又は

モノ -、ジ -、トリ -、テトラ - 又はペンタ - 置換フェニルであり、

ここで置換基は、ハロゲン及び($C_1 \sim C_6$) アルコキシから独立して選ばれ；

Rは、

水素、又は($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；

Rが水素であり且つ Q_2 が非置換フェニルであるときは、 Q_1 は3, 4 - ジクロルフェニル以外である。

【請求項 7】

電離放射線被曝を受けた又はそれを受ける危険のある患者における正常な細胞に対する電離放射線の影響を減少させ又は除去させるために使用する薬剤であって、(E) - スチリル - N - フェニルスルホンアミド、(E) - 4 - メトキシスチリル - N - フルオルフェニルスルホンアミド、(E) - スチリル - N - メチル - N - フェニルスルホンアミド、及び、(E) - 4 - メトキシスチリル - N - 2, 4, 6 - トリメトキシフェニルスルホンアミドを含む群から選択される化合物を含む薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2001年2月28日付けの共に継続中の米国仮特許第60/271,985号(その全ての開示をここに参照することによりここに含める。)の優先権を主張する。

本発明は、癌(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。本発明は、予想され、計画された又は不慮の電離照射線被曝から正常な細胞及び組織を防護する分野に関する。

【背景技術】

【0002】

, - 不飽和スルホンアミド

癌は、依然として米国内及び世界中で主な死亡原因の一つである。有用であるためには、新規の化学療法剤が幅広い活性スペクトル及び十分な治療指数を有するべきである。スチレン - - スルホンアニリドは、塩化スチリルスルホニルをアニリンと反応させることによって製造されてきた(ボードウェル他, J. Amer. Chem. Soc. 68:139, 1946)。このもの及びある種の他のスチレン - - スルホンアニリドは、一般的なイエバエの *Musca domestica* L に対する見込まれる不妊化剤としてクノエブナーゲル型の合成によって製造されてきた(オリバー他, Synthesis 321-322, 1975)。

【 0 0 0 3 】

シンダー J r の米国特許第 4 0 3 5 4 2 1 号は、N - (3 , 4 - ジクロルフェニル) - 2 - フェニルエテンスルホンアミドの製造法及び抗菌剤としてのその使用を記載している。

【 0 0 0 4 】

スチレン - - スルホンアニリド類である 3 ' - ヒドロキシ - 4 - ニトロスチレン - - スルホンアニリド、3 ' - ヒドロキシ - 2 - ニトロスチレン - - スルホンアニリド及び 5 ' - ヒドロキシ - 2 ' - メチル - 4 - ニトロスチレン - - スルホンアニリドは、「ワルドウ他, A n g e w . C h e m . I n t . E d . E n g l . 1 1 (9) : 8 2 6 - 8 (1 9 7 2) 」によってある種のスチルベン製造の中間体として使用された。スチレン - - スルホンアニリド類である 3 ' - ヒドロキシ - 3 - ニトロスチレン - - スルホンアニリド及び 5 ' - ヒドロキシ - 2 ' - メチル - 4 - ニトロスチレン - - スルホンアニリドは、染料として使用されるスチルベンの製造に使用されてきた (D E 2 1 1 8 4 9 3 , F a r b e n f a b , A G) 。

10

【 0 0 0 5 】

「アスワルトンマ他, C h i m i c a A c t a T u r c i c a 2 4 : 7 - 1 0 (1 9 9 6) 」は、ある種のトランス - 1 - アリール - (2 - アニリンスルホニル) エチレンの製造法を開示している。この化合物について生物活性は全く示されていない。「ツアルチ他, J . S o c . A l g e r . C h i m . 6 (1) : 3 9 - 5 2 (1 9 9 6) 」は、コニフェリルアルコールデヒドロゲナーゼ (C A D H) を阻害するためのある種の - 不飽和スルホンアミドの製造法を開示している。

20

【 0 0 0 6 】

N - (3 , 4 - ジクロルフェニル) - 2 - フェニルエテンスルホンアミドの抗菌活性の孤立した教示を除けば、有用な医薬活性は、先行技術に知られている - 不飽和スルホンアミドの限られた数については全く提案されていない。特に、細胞増殖抑止又は抗癌の有用性は、この種の化合物については全く提案されていない。

【 0 0 0 7 】

癌細胞の増殖を抑止し及び (又は) これを殺すのに有用な新規の細胞増殖抑止剤、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殺す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。

30

【 0 0 0 8 】

電離放射線の健康危険性

電離放射線は、主として細胞損傷効果によって細胞及び組織に悪影響を及ぼす。ヒトでは、電離放射線の被曝は、主として治療技術 (抗癌作用のある放射線治療のような) 又は職業被曝及び自然環境被曝によって起こる。

【 0 0 0 9 】

電離放射線の主要な被曝源は、癌又はその他の増殖性障害を治療する際の治療用放射線の照射である。治療する医師が指定する治療方針によっては、数週間から数ヶ月の単位にわたって複数回の投与を患者が受け得る。

40

【 0 0 1 0 】

治療用放射線は、一般に、異常組織が吸収する線量を最大にし、しかもその付近の正常組織が吸収する線量を最小にするために、異常増殖性組織を含む患者の身体の規定野に適用される。しかしながら、治療用の電離放射線を異常組織に選択的に照射するのは困難である (不可能ではないにしても) 。従って、異常細胞に最も近い正常細胞も治療過程全体にわたって損傷性の線量に曝される可能性がある。また、「全身照射」又は「TBI」と呼ばれる手順で患者の全身に放射線を照射することを必要とするいくつかの治療法も存在する。しかして、異常増殖性細胞を破壊させる際の放射線治療技術の効果は、付近の正常細胞に及ぼす関連する細胞傷害の効果によって均衡が保たれている。このため、放射線治療技術は、多くの腫瘍の治療を不十分にさせる本来的に狭い治療指数を有している。最高

50

の放射線治療技術でさえも不完全な腫瘍の減少、腫瘍の再発、腫瘍負荷の増大及び耐放射線性腫瘍の誘導を生じさせる。

【 0 0 1 1 】

正常組織の損傷を減少させると同時に、さらに電離放射線の有効な治療線量を送達させるために、多数の方法が考案されてきた。これらの技術には、近接放射線照射療法、分割放射線照射法及び多分割放射線照射法、同時投与スケジューリング・送達システム並びに直線加速器による高圧療法が含まれる。しかしながら、このような技術は、放射線の治療効果と望ましくない効果との間の均衡をとることのみを試みており、最大限の効果は達成されていない。

【 0 0 1 2 】

例えば、転位性細胞を有する患者のための一つの治療法は、その造血幹細胞を採取し、次いで患者を電離放射線の高い線量で処置することを包含する。この治療法は、患者の腫瘍細胞を破壊させることを意図するものであるが、その正常な造血細胞も破壊するという副作用を及ぼす。しかして、患者の骨髓（造血幹細胞を含有する）の一部分が放射線治療の前に取り出される。いったん患者が治療されたならば、自己の造血幹細胞がその身体に戻される。

【 0 0 1 3 】

しかしながら、腫瘍細胞が腫瘍細胞の原発部位から離れたところに転移していたならば、いくつかの腫瘍細胞がその採取された造血細胞集団を汚染している可能性が高い。また、採取された造血細胞集団は、患者が急性骨髓性白血病（A M L）、慢性骨髓性白血病（C M L）又は急性リンパ性白血病（A L L）の様々なフランス人・アメリカ人・イギリス人（F A B）亜型のような骨髓癌を患っている場合には悪性細胞も含有し得る。しかして、転移腫瘍細胞又は常在悪性細胞を、この幹細胞を患者に再導入する前に除去又は死滅させなければならない。生きた腫瘍化細胞又は悪性細胞が患者に再導入されると、これらは再発に至り得る。

【 0 0 1 4 】

採取された骨髓から腫瘍化又は悪性細胞を除去する先行技術の方法は、腫瘍細胞の全集団を分離又は殺す戦略に基づいており、これは、典型的には、汚染性の悪性細胞の全てを死滅又は除去しない。このような方法には、流動末梢血細胞の白血球交換、免疫親和性に基づく選択又は腫瘍細胞の死滅、或いは細胞毒物又は光感作剤を使用して腫瘍細胞を選択的に殺すことが含まれる。最高の場合には、悪性細胞負荷量は、それでも初期採集物中に存在する 1 0 0 0 0 0 細胞につき 1 ~ 1 0 個の腫瘍細胞であり得る（ラザラス他, J . o f H e m a t o t h e r a p y , 2 (4) : 4 5 7 - 6 6 , 1 9 9 3 ）。

【 0 0 1 5 】

従って、骨髓中に存在する悪性細胞を選択的に破壊すると同時に、移植患者内で造血細胞を再構成するのに必要な正常の造血幹細胞を防護することを企図した除去方法が必要とされている。

【 0 0 1 6 】

また、電離放射線の被曝は、職業環境でも起こり得る。電離放射線の職業被曝は、仕事
が放射線の照射（又は見込まれる照射）を伴う、例えば原子力産業及び核兵器産業に関わ
る人が受け得る。原子力船に配属された軍人又は放射能降下物によって汚染された区域で
作業するよう命じられた兵士も同様に電離放射線に被曝する危険がある。また、職業被曝
は、原子炉又は放射性物質に関わる突発事故を処理するために呼ばれる救助及び救急要員
にも起こる。その他の職業被曝源は、機械部品、プラスチック、放射性医療品の製造によ
り取り残された溶媒、煙探知器、緊急表示板及びその他の消費物資からのものであり得る
。また、職業被曝は、原子力船に従事する人、特に原子炉を整備する人、核兵器の放射能
降下物によって汚染された区域で作業する軍人及び原発事故を処理する緊急要員にも起こ
り得る。また、電離放射線の自然環境被曝は、核兵器爆発（実験又は戦時中のいずれか）
、放射性廃棄物貯蔵庫からのアクチニドの流出及び核燃料の処理と再処理並びにラドンガ
ス又はウランのように天然に生じる放射性物質でも生じる。また、劣化ウランを含有する

10

20

30

40

50

兵器の使用は、戦場の低レベル放射線汚染を生じさせる懸念も増大させる。

【 0 0 1 7 】

任意の放射線源からの放射線被曝は、急性（1回の大量被曝）又は慢性（時間経過と共に広がる一連の低レベル被曝又は連続的な低レベル被曝）と分類できる。放射線障害は、一般に、十分な線量の急性被曝によって生じ且つ脱毛、衰弱、嘔吐、下痢、皮膚火傷及び消化管と粘膜からの出血を含めて、秩序立った様式で出現する特徴的な一組の症状を示す。遺伝学的欠陥、不稔性及び癌（特に骨髄癌）は、多くの場合時間経過とともに発症する。慢性被曝は、通常、癌及び早期老化のような遅滞した医学上の問題に関わる。125,000ミリレムの急性の全身被曝は、放射線障害を引き起こし得る。放射線治療に使用されるような局所的な線量は放射性障害を引き起こし得ないが、照射された正常細胞の損傷及び死滅を生じさせ得る。

【 0 0 1 8 】

例えば、1週間以内に受けた100,000～125,000ミリレムの急性全身放射線量（1Gyに相当する）は、皮膚火傷若しくは皮疹、粘膜及びGI出血、悪心、下痢及び（又は）過度の疲労のような観察できる生理学的効果を生じさせよう。また、造血及び免疫担当細胞の破壊、脱毛、胃腸及び口腔粘膜潰瘍、肝静脈閉塞症及び大脳血管の慢性血管過形成、白内障、肺炎、皮膚の変化並びに癌発生率の増加のような長期的な細胞傷害の及び遺伝学的な効果も時間経過とともに現れ得る。10,000ミリレム（0.1Gyに相当する）未満の急性線量は、典型的には直ちに観察できる生物学的又は生理学的効果を生じさせないが、長期的な細胞傷害の又は遺伝学的な効果が現れ得る。

【 0 0 1 9 】

例えば500,000～1,000,000ミリレム（5～10Gyに相当する）以上の非常に大量の電離放射線線量は、患者を直ちに死亡させる。数十万ミリレムの線量は、「急性放射線中毒」と呼ばれる状態から7～21日以内に死亡させる。報告によれば、チェルノブイリの消防士のうち数人は、200,000～600,000ミリレム（2～6Gyに相当する）の範囲の急性線量を受けて、急性放射性中毒のため死亡した。ほぼ200,000ミリレム未満の急性線量では死亡することはないが、被曝した患者は、上記のような長期的な細胞傷害又は遺伝学的効果を受けると思われる。

【 0 0 2 0 】

急性の職業被曝は、通常、偶発的な放射線漏れに曝された原子力発電所の職員又は原子炉若しくはその他の放射性物質源に関わる突発事故に対応する消防士及び救急要員に起こる。緊急事態の際の推奨急性職業被曝限度がブルックヘブン国立研究所によって作製された。これを表1に示す。

【 0 0 2 1 】

【表1】

表1:緊急作業のための急性職業被曝限度

線量限度のための全身条件	必要とされる行動	被曝のための条件
10,000ミリレム*	特性の保護	これよりも低い線量が臨界的でないときには随意
25,000ミリレム	救命作業 公衆の保護	これよりも低い線量が臨界的でないときには随意
>25,000ミリレム	救命作業 多数の住民の保護	これよりも低い線量が臨界的でないとき及びその危険性が明らかに説明されたときには随意

*100,000ミリレムは1シーベルト(Sv)に等しい。 γ 放射線のような放射線の透過に関して、1Svはほぼ1グレイ(Gy)に等しい。従って、Gyで表される線量は100,000ミリレムにつき1Gyと見積もることができる。

【 0 0 2 2 】

慢性線量とは、ある期間にわたって受けた低レベル（即ち、100～5000ミリレム）の増加性又は連続性放射線量である。慢性線量の例として、1年当たり～5000ミリ

レムの全身線量が挙げられ、これは、原子力発電所で成人の労働者が典型的に受ける線量である。これに対して、原子力委員会は、一般人が1年当たり100ミリレム以上を受けないよう勧告している。慢性線量は、長期的な細胞傷害及び遺伝学的効果を引き起こし、例えば、放射線で誘導された癌が存命中に後になって発症するという大きな危険性として現れ得る。電離放射線の慢性被曝についての推奨限度量を表2に示す。

【0023】

【表2】

表2:年間慢性職業放射線被曝限度量

器官又は被検体	ミリレムで表す年間職業線量
全身	5000
水晶体	15,000
手及び手首	50,000
任意の個々の器官	50,000
妊娠した労働者	500/9ヶ月
訓練を受けた未成年者(16~18)	100

10

20

【0024】

比較のために、表3に一般的な放射源からの放射線量を示す。

【0025】

【表 3】

表3:一般的な放射源からの放射線量

放射源	線量(ミリレム)
テレビ	<1/年間
γ線(ジェット機による横断飛行)	1
山での休暇(2週間)	3
原爆実験の放射性降下物	5
米国の水、食品及び空気(平均値)	30/年間
木材	50/年間
コンクリート	50/年間
レンガ	75/年間
胸部X線	100
宇宙線(海面)	40/年間(1ミリレム/100ft上昇)
サンフランシスコの自然環境	120/年間
デンバーの自然環境	50/年間
労働者のための原子力委員会の限度量	5000/年間
全歯科X線	5000
ポコ・デ・カルダス(ブラジル)の自然環境	7000/年間
全身診断用のX線	100,000
癌治療	500,000(局部的)
長崎の放射線障害	125,000(単一線量)
広島及び長崎のLD ₅₀	400,000~500,000(単一線量)

10

20

【0026】

1年当たり5000ミリレム(1年当たり0.05Gy)以上の慢性線量は、人が急性線量を受けることについて記載されたのと類似する長期的な細胞傷害又は遺伝学的効果を生じさせ得る。また、いくつかの細胞傷害の又は遺伝学的な悪影響は、1年当たり5000ミリレムよりも有意に少ない慢性線量でも生じ得る。放射線防護の目的のために、0以上の任意の線量は、放射線誘発癌の危険性を増大させ得ること(即ち、閾値が存在しないこと)が推定される。疫学的研究により、癌で死ぬという推定される寿命危険率は、全身の放射線量について1レム当たり約0.04%ずつ大きくなることが分かった。

30

【0027】

放射線防護服又はその他の防護用具は、放射線被曝を低減させるのに有効であるかもしれないが、このような用具は、高価で、扱いにくく、しかも一般的に大衆には入手できない。さらに、放射線防護用具は、放射線治療中の迷放射線照射から腫瘍近傍の正常組織を防護しないであろう。しかして、必要とされるのは、電離放射線照射を受ける予定があるか又はこれを受ける恐れのある患者を防護する実用的な方法である。治療上の放射線被曝の状況では、正常細胞の防護を向上させると同時に、腫瘍細胞を放射線の有害な効果に対して無防備な状態にさせることが望ましい。さらに、職業若しくは自然環境被曝又はある種の治療技術によって起こり得るような予想される又は不慮の全身照射からの全身防護を提供することが望ましい。

40

【0028】

放射線防護剤は、放射線防護用具に取って代わる費用効率の高い、効果的な、しかも容易に入手できる選択肢である。しかしながら、正常細胞を医薬組成物で放射線防護するこれまでの試みは、完全に成功したわけではない。例えば、末梢血幹細胞の動員を誘導するサイトカインは、放射より前に与えられるときに骨髓防護効果を与える(ニータ他, Se

50

min. Radiat. Oncol. 6: 306 - 320, 1996) が、全身防護を与えない。単独で又は生物学的応答調節剤と共に投与されるその他の化学放射線防護剤は、マウスで僅かな防護効果を示したが、これらの化合物を大型ほ乳類に適用することは殆ど成功しておらず、しかも化学放射線防護がどれだけの価値があったかどうか疑問視される(マイジン J. R.、バック及びアレキサンダーの受賞講演、「化学放射線防護：過去、現在及び今後の見通し」、Int. J. Radiat. Biol. 73: 443 - 50, 1998)。癌組織における放射線の効果を優先的に向上させることが知られている医薬用放射線感作剤は、正常組織の電離放射線照射からの一般的な全身防護には明らかに適さない。

【0029】

10

必要とされるのは、電離放射線被曝を受けた又はこれを受ける恐れのある個体を防護するための治療剤である。治療上の放射線被曝の状況では、正常細胞の防護を向上させると同時に、腫瘍細胞を放射線の有害な効果に対して無防備な状態にさせることが望ましい。さらに、職業若しくは自然環境被曝又はある種の治療技術によって起こり得るような予想される又は不慮の全身照射からの全身防護を提供することが望ましい。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0030】

本発明の目的は、化合物、組成物及び治療方法を提供することである。生物学的に活性な化合物は N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミド及びそれらの製薬上許容できる塩類の形である。

20

【0031】

本発明の目的は、癌及びその他の増殖性疾患の治療のための化合物、組成物及び方法を提供することである。

【0032】

本発明の目的は、正常な細胞ではなくて腫瘍細胞を殺すのに選択的である化合物を提供することである。

【0033】

本発明の目的は、新形成の細胞がアポプトシスを選択的に受けるように誘発させるための化合物、組成物及び方法を提供することを目的とする。

30

【0034】

電離放射線被曝を受けた又はこれを受ける恐れのある患者において、電離放射線被曝の細胞毒性的及び遺伝子的な効果から正常な細胞及び組織を防護するための化合物、組成物及び方法を提供することを目的とする。電離放射線被曝は、癌及びその他の増殖性障害の治療中に制御された線量で起こる可能性があり、或いは住民全体に受認された標準を超えて危険性の高い作業中に又は自然環境での被曝中に制御されない線量で起こる可能性がある。

【課題を解決するための手段】

【0035】

他の観点から、患者に有効量の電離放射線を照射する前に、有効量の少なくとも 1 種の放射線防護性 N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミド化合物を投与することからなり、この放射線防護性 N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミド化合物が患者の正常な組織に一時的な耐放射線性フェノタイプを誘発させるようにした、癌又はその他の増殖性障害のために患者を治療する方法が提供される。

40

【0036】

更に他の観点では、本発明は、患者に治療用電離放射線を照射する前に、有効量の少なくとも 1 種の放射線防護性 N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミド化合物を投与することからなり、この放射線防護性化合物が患者の正常な組織に一時的な耐放射線性フェノタイプを誘発させるようにした、癌又はその他の増殖性障害の治療に使用される治療用電離放射線の線量を安全に増大させる方法を提供する。

50

【 0 0 3 7 】

また、更に他の観点では、本発明は、電離放射線被曝から治療可能な放射線損傷を受けた又はこれを受ける恐れのある個体を治療するための方法を提供する。一具体例では、有効量の少なくとも1種の放射線防護性N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミド化合物が、患者が電離放射線被曝から治療可能な放射線損傷を受ける前に、患者に投与される。他の具体例では、有効量の少なくとも1種の放射線防護性N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミド化合物が、患者が電離放射線被曝から治療可能な放射線損傷を受けた後に、患者に投与される。

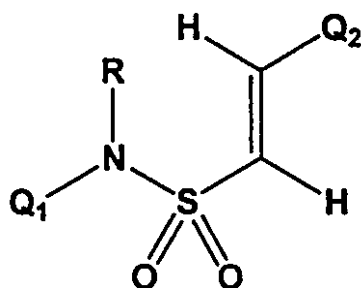
【 0 0 3 8 】

更に他の観点では、本発明は、増殖性障害で苦しめられた個体から骨髓細胞を採取し、採取された骨髓細胞を有効量の少なくとも1種のN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミド化合物で処理し、処理された骨髓細胞を有効量の電離放射線に付することからなる、骨髓に転移した新形成細胞(例えば、白血病細胞)又は腫瘍細胞を骨髓からパージするための方法を提供する。採取された細胞は、次いで苦しんでいる個体の身体に戻る。

【 0 0 3 9 】

また、更に他の観点では、本発明は、次式：

【 化 1 】



I

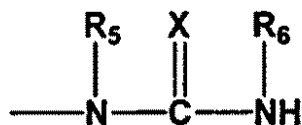
[ここで、

Q₁及びQ₂は置換及び非置換アリール並びに置換及び非置換ヘテロアリールよりなる群から独立して選ばれ、

Rは水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₃~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)ヘテロアルキル、(C₃~C₆)ヘテロアルケニル、(C₂~C₆)ヒドロキシアルキル、置換アリール、非置換アリール、置換ヘテロアリール、非置換ヘテロアリール、置換アリール(C₁~C₃)アルキル、非置換アリール(C₁~C₃)アルキル、置換ヘテロアリール(C₁~C₃)アルキル及び非置換ヘテロアリール(C₁~C₃)アルキルよりなる群から選ばれ、

Q₁よりなる置換アリール及び置換ヘテロアリール基の置換基はハロゲン、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシ(C₁~C₃)アルコキシ、ヒドロキシ、(C₂~C₆)ヒドロキシアルキル、ホスホナト、アミノ、(C₁~C₆)アシルアミノ、スルファミル、アセトキシ、ジ(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₂~C₆)アルコキシ、トリフルオルメチル及び次式：

【 化 2 】



(ここに、

Xは酸素又は硫黄であり、

R_5 は水素、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)ヘテロアルキル、置換フェニル及び非置換フェニルよりなる群から選ばれ、

R_6 は水素、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)ヘテロアルキル、置換アリール、非置換アリール、置換ヘテロアリール、非置換ヘテロアリール、置換アリール($C_1 \sim C_3$)アルキル、非置換アリール($C_1 \sim C_3$)アルキル及び($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニル($C_1 \sim C_6$)アルキレニルよりなる群から選ばれる。)

の基よりなる群から独立して選ばれ、

Q_2 よりなる置換アリール及び置換ヘテロアリール基の置換基並びに R 、 R_5 及び R_6 よりなり又はこれらに含まれる置換アリール及び置換ヘテロアリール基の置換基はハロゲン、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシ($C_1 \sim C_3$)アルコキシ、ヒドロキシ、($C_2 \sim C_6$)ヒドロキシアルキル、ホスホナト、アミノ、($C_1 \sim C_6$)アシルアミノ、スルファミル、アセトキシ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシ及びトリフルオルメチルよりなる群から独立して選ばれる。

ただし、 R が水素であるときに、

(a) Q_1 が非置換フェニルであるときは、 Q_2 はジメトキシフェニル、2-メチルフェニル、2-クロルフェニル、4-クロルフェニル、4-N,N-ジメチルアミノフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-ニトロフェニル、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル、非置換フェニル、非置換ピレニル、非置換ベンゾジオキソリル、非置換1-ナフチル及び非置換2-チエニル以外のものであり、好ましい具体例では、 Q_1 が非置換フェニルであるときは、 Q_2 はジアルコキシフェニル、2-アルキルフェニル、2-ハロフェニル、4-ハロフェニル、4-N,N-ジアルキルアミノフェニル、4-アルキルフェニル、4-アルコキシフェニル、4-ニトロフェニル、3-アルコキシ-4-ヒドロキシフェニル、非置換フェニル、非置換ピレニル、非置換ベンゾジオキソリル、非置換1-ナフチル及び非置換2-チエニル以外のものであり、

(b) Q_1 が2,4-ジニトロフェニルであるときは、 Q_2 は4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-ニトロフェニル、4-プロムフェニル、3,4-ジクロルフェニル、非置換フェニル又は非置換1-ナフチル以外のものであり、好ましい具体例では、 Q_1 が2,4-ジニトロフェニルであるときは、 Q_2 は4-アルキルフェニル、4-アルコキシフェニル、4-ニトロフェニル、4-ハロフェニル、3,4-ジハロフェニル、非置換フェニル又は非置換1-ナフチル以外のものであり、

(c) Q_1 が3-ヒドロキシフェニルであるときは、 Q_2 は2-ニトロフェニル又は3-ニトロフェニル以外のものであり、好ましい具体例では、 Q_1 が3-ヒドロキシフェニルであるときは、 Q_2 はニトロフェニル以外のものであり、

(d) Q_1 が2-メチル-5-ヒドロキシフェニルであるときは、 Q_2 は4-ニトロフェニル以外のものであり、好ましい具体例では、 Q_1 が2-メチル-5-ヒドロキシフェニルであるときは、 Q_2 は4-ニトロフェニル以外のものであり、

(e) Q_1 が非置換2-ピリジルであるときは、 Q_2 は3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル以外のものであり、好ましい具体例では、 Q_1 が非置換2-ピリジルであるときは、 Q_2 は3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル以外のものであり、

(f) Q_2 が非置換フェニルであるときは、 Q_1 は2-ヒドロキシフェニル、2-アミノフェニル、3,4-ジクロルフェニル又は非置換2-ピリジル以外のものであり、好ましい具体例では、 Q_2 が非置換フェニルであるときは、 Q_1 は2-ヒドロキシフェニル、2-アミノフェニル、3,4-ジハロフェニル又は非置換2-ピリジル以外のものであるものとする。]

の化合物又はその製薬上許容できる塩に係わる。

【発明の効果】

【0040】

本発明に従うN-(アリール)-2-アリールエテンシルホンアミド及びそれらの製薬上許容できる塩類は、癌及びその他の増殖性疾患の治療に使用でき、また電離放射線被曝

10

20

30

40

50

を受けた又はこれを受ける恐れのある場合において、電離放射線被曝の細胞毒性的及び遺伝子的な効果から正常な細胞及び組織を防護するのに有効である。

【 0 0 4 1 】

更に好ましい具体例では、 Q_1 及び Q_2 が置換アリール及び置換ヘテロアリールよりなる群から独立して選ばれ、 R が前記の通りであり、 Q_1 よりなる置換アリール及び置換ヘテロアリール基の置換基が前記の通りであり、 Q_2 よりなる置換アリール及び置換ヘテロアリール基の置換基並びに R 、 R_5 及び R_6 よりなり又はこれらに含まれる置換アリール及び置換ヘテロアリール基の置換基が前記の通りであり、ただし、 R が水素であるときに、

(i) Q_1 はジニトロフェニルでなくてよく、

(ii) Q_2 はジニトロフェニルでなくてよく、

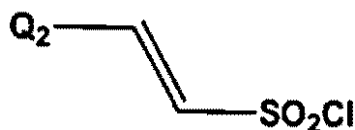
(iii) Q_2 がモノニトロフェニルであるときは、 Q_1 は置換フェニル以外のものであるか又は Q_1 は少なくとも4 - 位置が置換されていて置換基がヒドロキシ以外のものである置換フェニルである

ものとする式 I の新規な化合物又はその製薬上許容される塩が提供される。

【 0 0 4 2 】

他の具体例によれば、本発明は、上で定義した新規な化合物に製造方法に関し、この方法は次式 B :

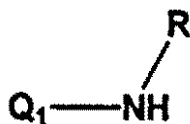
【 化 3 】



B

の化合物と次式 C :

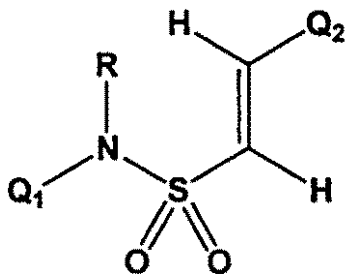
【 化 4 】



C

の化合物を非プロトン溶媒中で塩基の存在下に反応させて次式 :

【 化 5 】



I

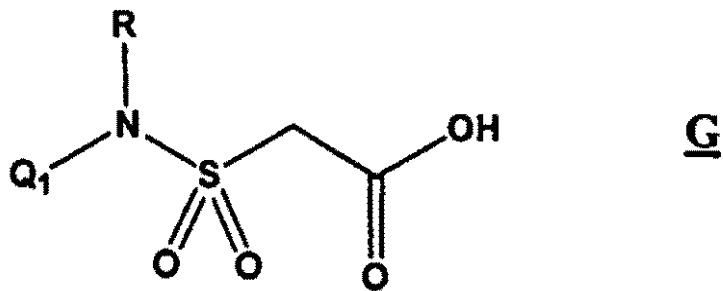
(ここで、 R 、 Q_1 及び Q_2 は前記の通りである。)

の化合物を形成させることからなる。化合物 B は、式 A : $Q_2 - CH = CH_2$ の化合物と塩化スルホニルを非プロトン溶媒の存在下に反応させることによって製造することができる。

【 0 0 4 3 】

他の具体例によれば、本発明は、上で定義した新規な化合物を製造するための別法に関し、この方法は次式 G :

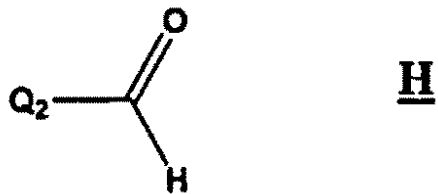
【化 6】



10

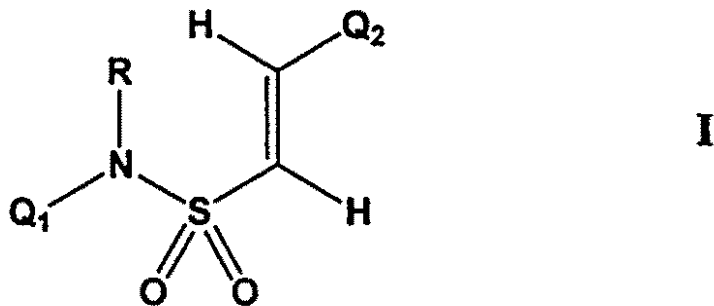
の化合物と次式 H :

【化 7】



の化合物を塩基性触媒の存在下に反応させて次式 :

【化 8】



20

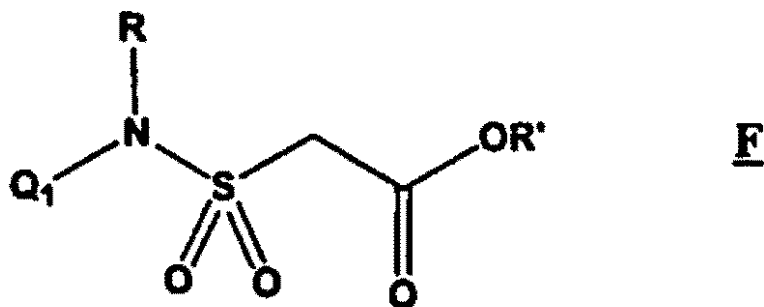
30

(ここで、R、Q₁及びQ₂は前記の通りである。)
 の化合物を形成させることからなる。

【 0 0 4 4】

式 G の化合物は、式 E : C l S O₂ - C H₂ - C (O) O R ' の化合物と式 C (上記の通りである。) の化合物を非プロトン溶媒中で塩基の存在下に反応させて次式 F :

【化 9】



40

の化合物を形成させ、次いで式 F の化合物をそのエステル官能基を酸に加水分解できる塩基で処理して化合物 G (ここに、R 及び Q₁は前記の通りであり、R' はメチル又はエチルである。) を形成させることによって製造することができる。

【 0 0 4 5】

本発明の他の具体例によれば、製薬上許容できるキャリアーと式 I に従う化合物であっ

50

て、

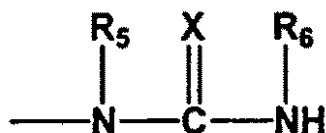
Q_1 及び Q_2 が置換及び非置換アリール並びに置換及び非置換ヘテロアリールよりなる群から独立して選ばれ、

Rが前記の通りであり、

Q_1 よりなる置換アリール及び置換ヘテロアリール基の置換基がハロゲン、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシ($C_1 \sim C_3$)アルコキシ、ヒドロキシ、($C_2 \sim C_6$)ヒドロキシアルキル、ホスホナト、アミノ、($C_1 \sim C_6$)アシルアミノ、スルファミル、アセトキシ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシ、トリフルオルメチル及び次式：

【化10】

10



(ここに、

Xは酸素又は硫黄であり、

R_5 は水素、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)ヘテロアルキル、置換フェニル及び非置換フェニルよりなる群から選ばれ、

20

R_6 は水素、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)ヘテロアルキル、置換アリール、非置換アリール、置換ヘテロアリール、非置換ヘテロアリール、置換アリール($C_1 \sim C_3$)アルキル、非置換アリール($C_1 \sim C_3$)アルキル及び($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニル($C_1 \sim C_6$)アルキレニルよりなる群から選ばれる。)

の基よりなる群から独立して選ばれ、

Q_2 よりなる置換アリール及び置換ヘテロアリール基の置換基並びにR、 R_5 及び R_6 よりなり又はこれらに含まれる置換アリール及び置換ヘテロアリール基の置換基がハロゲン、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシ($C_1 \sim C_3$)アルコキシ、ヒドロキシ、($C_2 \sim C_6$)ヒドロキシアルキル、ホスホナト、アミノ、($C_1 \sim C_6$)アシルアミノ、スルファミル、アセトキシ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシ及びトリフルオルメチルよりなる群から独立して選ばれ、

30

ただし、Rが水素であり且つ Q_2 が非置換フェニルであるときは、 Q_1 は3,4-ジクロルフェニル以外のもの、特に3,4-ジハロフェニル以外のもの、更に特にジハロフェニル以外のものでなければならない

ものとする化合物又はその製薬上許容できる塩とを含む製薬組成物が提供される。

【0046】

本発明の他の具体例によれば、個体を増殖性障害のために治療する方法は、その個体に有効量の少なくとも1種のN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミド化合物を投与することからなる。

40

【0047】

本発明の他の具体例によれば、癌で苦しんでいる個体に腫瘍細胞のアポプトシスを誘発させる方法は、その個体に有効量の少なくとも1種のN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミド化合物を投与することからなる。

【0048】

本発明の他の具体例によれば、電離放射線被曝を受けた又はこれを受ける恐れのある患者において正常な細胞に対する電離放射線の効果を低減させ又は除去する方法が提供される。有効量の少なくとも1種のN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミド化合物が電離放射線照射前に又は被曝後に患者に投与される。

【0049】

50

癌又はその他の増殖性障害の治療に使用される治療用電離放射線の線量を安全に増大させる方法も提供される。この方法は、治療用電離放射線を照射する前に、有効量の少なくとも1種の放射線防護性N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミド化合物を投与することからなり、この放射線防護性化合物が患者の正常な組織に一時的な耐放射線性フェノタイプを誘発させるようにしたものである。

【0050】

電離放射線被曝から治療可能な放射線損傷を受けた又はこれを受ける恐れのある個体を治療するための方法は、有効量の少なくとも1種の放射線防護性N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミド化合物を、電離放射線被曝から治療可能な放射線損傷を受ける前に又は受けた後に、患者に投与することからなる。

10

【0051】

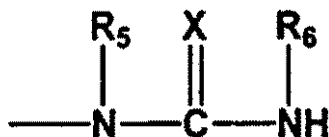
前記した治療方法の全てのために、投与される化合物は、式Iに従う化合物であって、 Q_1 及び Q_2 が置換及び非置換アリール並びに置換及び非置換ヘテロアリールよりなる群から独立して選ばれ、

Rが前記の通りであり、

Q_1 よりなる置換アリール及び置換ヘテロアリール基の置換基がハロゲン、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシ($C_1 \sim C_3$)アルコキシ、ヒドロキシ、($C_2 \sim C_6$)ヒドロキシアルキル、ホスホナト、アミノ、($C_1 \sim C_6$)アシルアミノ、スルファミル、アセトキシ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシ、トリフルオルメチル及び次式：

20

【化11】



(ここに、

Xは酸素又は硫黄であり、

R_5 は水素、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)ヘテロアルキル、置換フェニル及び非置換フェニルよりなる群から選ばれ、

30

R_6 は水素、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)ヘテロアルキル、置換アリール、非置換アリール、置換ヘテロアリール、非置換ヘテロアリール、置換アリール($C_1 \sim C_3$)アルキル、非置換アリール($C_1 \sim C_3$)アルキル及び($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニル($C_1 \sim C_6$)アルキレニルよりなる群から選ばれる。)

の基よりなる群から独立して選ばれ、

Q_2 よりなる置換アリール及び置換ヘテロアリール基の置換基並びにR、 R_5 及び R_6 よりなり又はこれらに含まれる置換アリール及び置換ヘテロアリール基の置換基がハロゲン、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシ($C_1 \sim C_3$)アルコキシ、ヒドロキシ、($C_2 \sim C_6$)ヒドロキシアルキル、ホスホナト、アミノ、($C_1 \sim C_6$)アシルアミノ、スルファミル、アセトキシ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシ及びトリフルオルメチルよりなる群から独立して選ばれる

40

化合物又はその製薬上許容できる塩である。

【0052】

用語“アシル”とは、一般式： $-C(=O)-R$ (ここに、 $-R$ は水素、ヒドロカルビル、アミノ又はアルコキシである。)の基を意味する。その例は、例えばアセチル($-C(=O)CH_3$)、プロピオニル($-C(=O)CH_2CH_3$)、ベンゾイル($-C(=O)C_6H_5$)、フェニルアセチル($-C(=O)CH_2C_6H_5$)、カルボエトキシ($-CO_2Et$)及びジメチルカルバモイル($-C(=O)N(CH_3)_2$)である。

50

【 0 0 5 3 】

用語“芳香族”とは、芳香族特性（ $4n + 2$ 個の非局在化した電子）を有する 1 個以上の高度不飽和の環を有する炭素環又は複素環をいう。

【 0 0 5 4 】

用語“（ $C_2 \sim C_6$ ）アシルアミノ”とは、アシルカルボニル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状又は分岐鎖状のアシル基を含有する基を意味する。その例は、例えば $-NH-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_3$ 及び $-NH-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ である。

【 0 0 5 5 】

用語“アルキル”とは、それ自体で又はその他の置換基の一部として、別に述べてなければ、指示された炭素原子数（即ち、 $(C_1 \sim C_6)$ ）は 1 ～ 6 個の炭素原子を意味する。）を有すし且つ直鎖状又は分岐鎖状の基を含む直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素基を意味し、ジアルキル及びマルチアルキル基も含む。最も好ましいのは $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、例えばエチル又はメチルである。

10

【 0 0 5 6 】

用語“アルコキシ”とは、単独で又はその他の用語と共に使用され、別に述べてなければ、上で定義したように指示された炭素原子数を有し、酸素原子を介して分子の残部に結合されたアルキル基、例えば、メトキシ、エトキシ、1 - プロポキシ、2 - プロポキシ及びこれらよりも高度の同族体及び異性体を意味する。好ましいのは $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ、例えばエトキシ又はメトキシである。

20

【 0 0 5 7 】

用語“アルキレニル”とは、それ自体で又はその他の置換基の一部として、指示された炭素原子数を有する直鎖状又は分岐鎖状のアルカンから誘導される 2 価の基を意味し、その例は 4 個の炭素の基： $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ により例示される。

【 0 0 5 8 】

用語“アルケニル”とは、単独で又はその他の用語と共に使用され、別に述べてなければ、指示された炭素原子数を有する安定な直鎖状又は分岐鎖状の一不飽和又は二不飽和炭化水素基を意味する。その例には、ビニル、プロペニル（アリル）、クロトニル、イソペンテニル、ブタジエニル、1, 3 - ペンタジエニル、1, 4 - ペンタジエニル、これらよりも高度の同族体及び異性体が含まれる。アルケンから誘導される 2 価の基が $-CH=CH-CH_2-$ により例示される。

30

【 0 0 5 9 】

用語“カルボキシ（ $C_1 \sim C_3$ ）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状又は分岐鎖状のアルコキシ基の炭素に結合している基を意味する。しかして、この基は 4 個までの炭素原子を含有する。その例には $HOC(=O)CH_2CH_2CH_2O-$ 及び $HOC(=O)CH_2CH_2O-$ が含まれる。

【 0 0 6 0 】

用語“ヘテロアルキル”とは、それ自体で又はその他の用語と共に、別に述べてなければ、指示された炭素原子数と、O、N 及び S よりなる群から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子（ここで、窒素及び硫黄原子は酸化されていてよく、また窒素ヘテロ原子は四級化されていてよい。）とからなる安定な直鎖状又は分岐鎖状の基を意味する。ヘテロ原子は、ヘテロアルキルの残りの部分とそれが結合している断片との間も含めてヘテロアルキル基の任意の位置にあってよく、またヘテロアルキルにおける最も遠い炭素原子に結合していてよい。それらの例には、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 及び $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ がある。2 個までのヘテロ原子は連続的であってよく、例えば $-CH_2-NH-OCH_3$ である。

40

【 0 0 6 1 】

用語“ヘテロアルケニル”とは、単独で又はその他の用語と共に、別に述べてなければ、指示された炭素原子数と、O、N 及び S よりなる群から選択される 1 又は 2 個のヘテロ

50

原子（ここで、窒素及び硫黄原子は酸化されていてよく、また窒素ヘテロ原子は四級化されていてよい。）とからなる安定な直鎖状又は分岐鎖状の一不飽和又は二不飽和炭化水素基を意味する。2個までのヘテロ原子は連続的に位置していてよい。それらの例には、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH=N-O-CH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 及び $-CH_2-CH=CH-CH_2-SH$ がある。

【0062】

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によって置換されているものを意味する。その例は、 $-CH_2CH(OH)CH_3$ 及び $-CH_2CH_2OH$ を包含する。用語“ハロ”又は“ハロゲン”とは、それら自体で又はその他の置換基の一部として、別に述べてなければ、弗素、塩素、臭素又は沃素原子を意味する。

10

【0063】

用語“(C₁~C₆)アルコキシカルボニル(C₁~C₆)アルキレニル”とは、式： $CH_3(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_q-$ （ここに、pは0~5の整数であり、qは0~6の整数である。）の基を意味する。

【0064】

用語“ジ(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₂~C₆)アルコキシ”とは、式：(アルキル)₂N(CH₂)_nO-（ここに、窒素原子に結合した2個のアルキル基は独立して1~6個、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。）の基を意味する。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(CH₃)₂NCH₂CH₂O-である。

20

【0065】

用語“ホスホナト”とは、基： $-PO(OH)_2$ を意味する。

用語“スルファミル”とは、基： $-SO_2NH_2$ を意味する。

【0066】

用語“アリール”とは、それ自体で又はその他の用語と共に使用され、別に述べてなければ、1個以上の環（典型的には、1個、2個又は3個の環）を含有する炭素環式芳香族系であって、そのような環がぶら下がった形で結合していてよく又は縮合していてよいものを意味する。その例には、フェニル、アントラニル、ナフチル、特に1-ナフチル及び2-ナフチルが含まれる。

30

【0067】

用語“アリール(C₁~C₃)アルキル”とは、1~3個の炭素原子のアルキレン鎖がアリール基に結合している基、例えば $-CH_2CH_2-$ フェニルを意味する。同様に、用語“ヘテロアリール(C₁~C₃)アルキル”とは、1~3個の炭素原子のアルキレン鎖がヘテロアリール基に結合している基、例えば $-CH_2CH_2-$ ピリジルを意味する。用語“置換アリール(C₁~C₃)アルキル”とは、アリール基が置換されているアリール(C₁~C₃)アルキル基を意味する。用語“置換ヘテロアリール(C₁~C₃)アルキル”とは、ヘテロアリール基が置換されているヘテロアリール(C₁~C₃)アルキル基を意味する。

【0068】

用語“ヘテロアリール”とは、それ自体で又はその他の置換基の一部として、別に述べてなければ、炭素原子と、N、O及びSよりなる群から選択される1~4個のヘテロ原子（ここで、窒素及び硫黄ヘテロ原子は酸化されていてよく、また窒素原子は四級化されていてよい。）とからなる非置換の又は弛緩された安定な単環式又は多環式複素環式芳香族環系を意味する。複素環式系は、別に述べてなければ、安定な構造を与える任意のヘテロ原子又は炭素原子で結合することができる。

40

【0069】

このようなヘテロアリールの例には、ベンゾイミダゾリル、特に2-ベンゾイミダゾリル；ベンゾフラニル、特に3-、4-、5-、6-及び7-ベンゾフラニル；2-ベンゾチアゾリル及び5-ベンゾチアゾリル；ベンゾチエニル、特に3-、4-、5-、6-及

50

び7 - ベンゾチエニル ; 4 - (2 - ベンジルオキサゾリル) ; フリル、特に2 - 及び3 - フリル ; イソキノリル、特に1 - 及び5 - イソキノリル ; イソオキサゾリル、特に3 - 、4 - 及び5 - イソオキサゾリル ; イミダゾリル、特に2 - 、4 - 及び5 - イミダゾリル ; インドリル、特に3 - 、4 - 、5 - 、6 - 及び7 - インドリル ; オキサゾリル、特に2 - 、4 - 及び5 - オキサゾリル ; プリニル ; ピロリル、特に2 - ピロリル及び3 - ピロリル ; ピラゾリル、特に3 - 及び5 - ピラゾリル ; ピラジニル、特に2 - ピラジニル ; ピリダジニル、特に3 - 及び4 - ピリダジニル ; ピリジル、特に2 - 、3 - 及び4 - ピリジル ; ピリミジニル、特に2 - 及び4 - ピリミジニル ; キノキサリニル、特に2 - 及び5 - キノキサリニル ; キノリニル、特に2 - 及び3 - キノリニル ; 5 - テトラゾリル ; チアゾリル、特に2 - チアゾリル、4 - チアゾリル及び5 - チアゾリル ; チエニル、特に2 - 及び3 - チエニル ; 3 - (1 , 2 , 4 - トリアゾリル) が包含される。ヘテロアリール基の上記のリストは代表的なものを例示しただけで、これらに限定されるものではない。本発明の他の具体例では、 Q_1 は置換及び非置換アリール並びに置換及び非置換ヘテロアリールよりなる群から独立して選ばれるが、ただし Q_1 は2 - チアゾリルではない。本発明の更に他の具体例では、 Q_1 は置換及び非置換アリール並びに置換及び非置換ヘテロアリールよりなる群から独立して選ばれるが、ただし Q_1 は2 - チアゾリル、4 - チアゾリル又は5 - チアゾリルではない。

10

【0070】

用語“置換”とは、原子又は複数の原子の基が別の基に結合した置換基として水素を置き換えたことを意味する。アリール及びヘテロアリール基については、“置換”は任意の置換度、即ち、一、二、三、四又は五置換を意味する。置換基は独立して選択される。

20

【0071】

この開示のためには、表現“N - (アリール) - 2 - アリールエテンシルホンアミド”における用語“アリール”とは、別に指示してなければ、置換されたか又は置換されていない“アリール”と“ヘテロアリール”基の双方を包含するものと認められる。

【0072】

用語“患者”又は“個体”は、人間及び人間以外の動物を包含する。ここに開示する放射線防護方法に関しては、これらの用語は、更に、放射線被曝を受けるように予定され、それを受ける危険があり、又はそれを受けてしまった生物体をもいう。

【0073】

用語“電離放射線”とは、ここで使用するときには、細胞及び組織によって吸収されたときに反応性の酸素種の形成及びDNAの損傷を誘発させるのに十分なエネルギーの放射線である。このタイプの放射線には、X線、及び粒子衝撃（例えば、中性子ビーム、電子ビーム、陽子、中間子及びその他のもの）が包含され、医学的試験及び処置、科学的な目的、工業試験、生産及び殺菌、武器及び武器の開発、その他の多くの用途のために使用される。放射線は、典型的には、ラド又はグレイ（Gy）のような吸収された線量の単位で、或いは、レム又はシーベルト（Sv）のような線量当量の単位で測定される。これらの単位の間の関係を以下に示す。

30

ラド及びグレイ（Gy） レム及びシーベルト（Sv）

1ラド = 0.01 Gy 1レム = 0.01 Sv

40

Svは、受けた組織の損傷を含むファクターを乗じたGy線量である。例えば、貫通性電離放射線（例えば、 γ 線及び β 線）は約1のファクターを有し、従って1 Sv = ~ 1 Gyである。 α 線は、20のファクターを有し、従って α 線の1 Gy = 20 Svである。

【0074】

“有効量の電離放射線”とは、患者に異常に増殖している細胞を殺すのに有効な又はその増殖を低減させるのに有効な量の電離放射線を意味する。骨髄のパージに関して使用するときには、“有効量の電離放射線”は、患者から取出した骨髄試料中の悪性細胞を殺すのに有効な又はその増殖を低減させるのに有効な量の電離放射線を意味する。

【0075】

“電離放射線の急性被曝”又は“電離放射線の急性線量”とは、24時間以内に患者に

50

よって吸収される電離放射線の線量を意味する。急性線量は、放射線療法技術におけるように局所化することができ、又は患者の全身によって吸収させてもよい。急性線量は、典型的には、10,000ミリレム(0.1Gy)であるが、これよりも低くてもよい。

【0076】

“電離放射線の慢性被曝”又は“電離放射線の慢性線量”とは、24時間以上の期間にわたって患者によって吸収される電離放射線の線量を意味する。線量は、断続的又は連続的であつてよく、局所化しても又は患者の全身によって吸収させてもよい。慢性線量は典型的には10,000ミリレム(0.1Gy)以下であるが、これよりも高くてもよい。

【0077】

“有効量の放射線防護性N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミド化合物”とは、患者の正常な細胞において放射線と関連した毒性を低減させ又は除去するのに有効な且つ患者に異常に増殖している細胞に対して直接的な細胞毒効果を付与するのにも有効な量の化合物を意味する。骨髄のパージに関して使用するときは、“有効量の放射線防護性N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミド化合物”とは、患者から取出した骨髄における放射線と関連した毒性を低減させ又は除去するのに有効な且つ患者から取出した骨髄中の悪性細胞に対して直接的な細胞毒効果を付与するのにも有効な量の化合物を意味する。

【0078】

“電離放射線被曝を受ける危険がある”とは、患者が注意深く(例えば、予定された放射線療法の期間によって)受けるか又は将来不注意に電離放射線に被曝し得ることを意味する。不注意の被曝とは、事故による若しくは予定されていない自然環境の又は職業又は業務上の被曝がある。

【0079】

図面の説明

図1は、乳房腫瘍細胞系統BT20に対する(E)-4-メトキシチリル-N-フルオルフェニルスルホンアミドの増殖抑止効果を濃度の関数としてプロットしたグラフである。

図2は、20μモルの(E)-4-メトキシチリル-N-フルオルフェニルスルホンアミド又はビヒクル(DMSO)によって処理され且つ全長ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)と分解PARPの双方を認識する抗体によって突き止められたBT20細胞及び正常なヒト肺線維芽細胞(HFL-1)のウエスタン法プロットである。83kDaの分解産物は、アポトシスのマーカーである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0080】

本発明によれば、N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミド及びその製薬上許容できる塩類は、癌細胞の増殖を選択的に抑止し、正常な細胞を殺すことなく種々の腫瘍細胞タイプを死滅させる。癌細胞は、正常な細胞が一時的に増殖が抑えられるかも知れないが殺されないような濃度で致死される。

【0081】

本発明のN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミド化合物は、腫瘍細胞の増殖を抑止し、またある種の化合物については細胞死を誘発させることが示された。細胞死は、アポトシスの誘発の結果として生じる。これらの化合物は、乳房、前立腺、卵巣、肺、結腸直腸、脳(即ち、グリオーム)及び腎臓を含めて(これらに限らない。)広範囲の腫瘍タイプに対して有効であると信じられる。また、これらの化合物は白血病細胞に足しても有効である。

【0082】

また、N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミド化合物は、新生児における血管腫症、続発性進行性多発性硬化症、慢性進行性骨髄変性病、神経線維腫症、神経節神経腫症、ケロイドの形成、骨のパジエット病、乳房の線維嚢胞病、ペロニーズ・ジュバットレン線維症、再狭窄及び硬変を含めて(これらに限らない。)非癌性の増殖性障害の

10

20

30

40

50

治療に有用であると信じられる。

【 0 0 8 3 】

また、N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドは、電離放射線の急性及び慢性被曝の効果から正常な細胞及び組織を防護させる。

患者は、上記の増殖性障害の治療のために治療用放射線を受けるときに電離放射線を被曝する可能性がある。N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドは、異常な組織の治療用照射の間に正常な細胞を防護するのに有効である。また、この化合物は、白血病のための放射線治療の間に正常な細胞を防護するのに、特に、自己骨髄移植片から電離放射線による悪性細胞をパージするのに有用であると信じられる。

【 0 0 8 4 】

本発明によれば、治療用電離放射線は、N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミド化合物が照射前に投与される限りでは、指示された治療コースと一致した任意のスケジュールで及び任意の線量で照射することができる。治療のコースは患者毎に異なり、当業者ならば所定の臨床的状況において治療用放射線の適切な線量及びスケジュールを容易に決定できよう。

【 0 0 8 5 】

本発明のある具体例では、式 I における R は、水素及び (C₁ ~ C₆) アルキル、特に (C₁ ~ C₃) アルキル、更にはエチル又はメチルから選ばれる。他の具体例では、Q₁ 及び Q₂ は、置換及び非置換のフェニル、特に一、二及び三置換フェニルから選ばれる。ある種の具体例では、Q₁ 及び Q₂ の少なくとも一つは、少なくとも三置換され、また少なくとも四置換され、又は五置換さえされている。

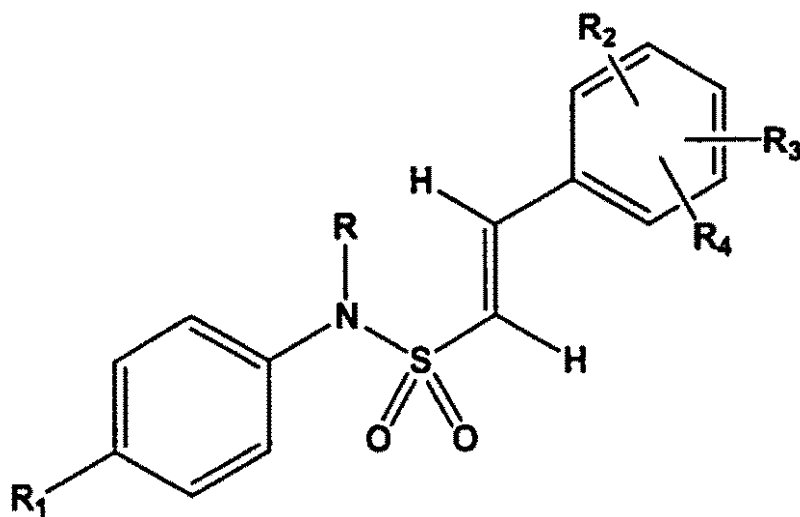
【 0 0 8 6 】

式 I の本発明の他の具体例によれば、Q₁ 及び Q₂ は置換されていてよいフェニルである。いくつかの具体例では置換基は、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ及びスルファミルから選ばれる。ある種の好ましい具体例では、Q₁ 又は Q₂ の少なくとも一つが少なくとも 4 - 位置で置換され、或いは Q₁ 及び Q₂ の両方が 4 - 位置で置換されている。ある種の他の好ましい具体例によれば、置換基は、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル及び (C₁ ~ C₆) アルコキシよりなる群から選ばれる。

【 0 0 8 7 】

本発明の他の好ましい具体例によれば、化合物は次式 II :

【 化 1 2 】



II

(ここで、

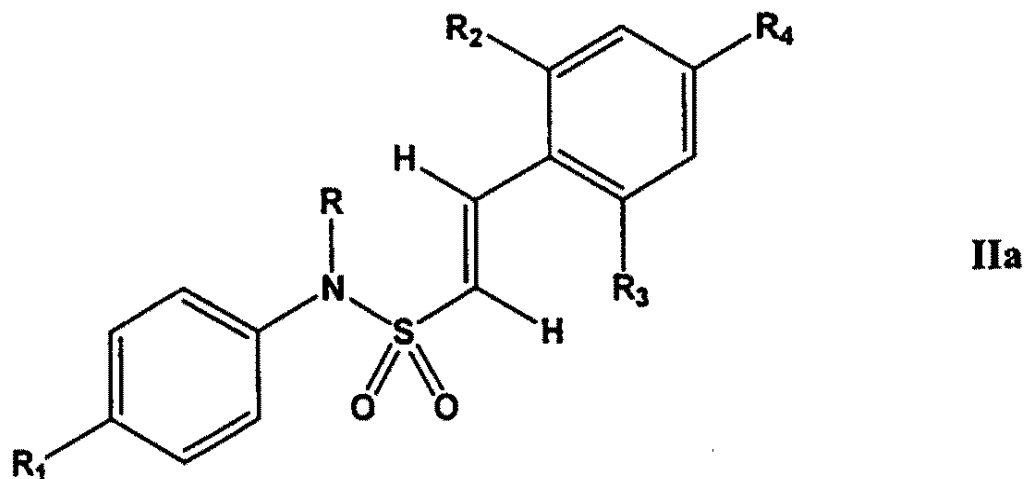
R₁ はハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシ (C₁ ~ C₃) アルコキシ、ヒドロキシ、(C₂ ~ C₆) ヒドロキシアルキル、ホスホナト、アミノ、(C₁ ~ C₆) アシルアミノ、スルファミル、アセトキシ

、ジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_2 \sim C_6$) アルコキシ及びトリフルオルメチルよりなる群から選ばれ、

R は上で定義した通りであり、

R_2 、 R_3 及び R_4 は ($C_1 \sim C_6$) アルコキシから独立して選ばれる。) を有する。 R_2 / R_3 / R_4 の置換の好ましいパターンは 2, 4, 6 である。即ち、その化合物は次式II a:

【化 1 3】



(ここで、R、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は式IIについて定義した通りである。) を有する。

【0088】

式II及びIIaのいくつかの具体例において、 R_1 はハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ及びスルファミルよりなる群から選択される。

他の好ましい具体例によれば、 Q_1 及び Q_2 が置換されていてよいフェニルであり、 Q_1 又は Q_2 の少なくとも一つが少なくとも4 - 位置で置換されている。他の具体例では、 Q_1 及び Q_2 の少なくとも一つが、例えば、特にハロゲンにより、最も好ましくは弗素により五置換されている。

【0089】

炭素 - 炭素二重結合を有する化合物は、cis - trans 異性により特徴づけられる。このような化合物は、「有機化学の命名法」第4版、1992、p. 127 - 138に記載のカーン・インゴルド・プレログシステム、IUPAC、1974年水晶、セクションE：立体化学 (ジョン Wiley & Sons社、ニューヨーク) に従って命名される。二重結合の周囲の立体的関係は“Z”又は“E”として示される。本発明の化合物は、“E”立体配置を有する。

【0090】

N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドは二つの方法のいずれかにより製造することができる。以下に説明する合成方法において、“アリール”との表示は置換及び非置換アリールを、また置換及び非置換ヘテロアリールをも包含するものとする。

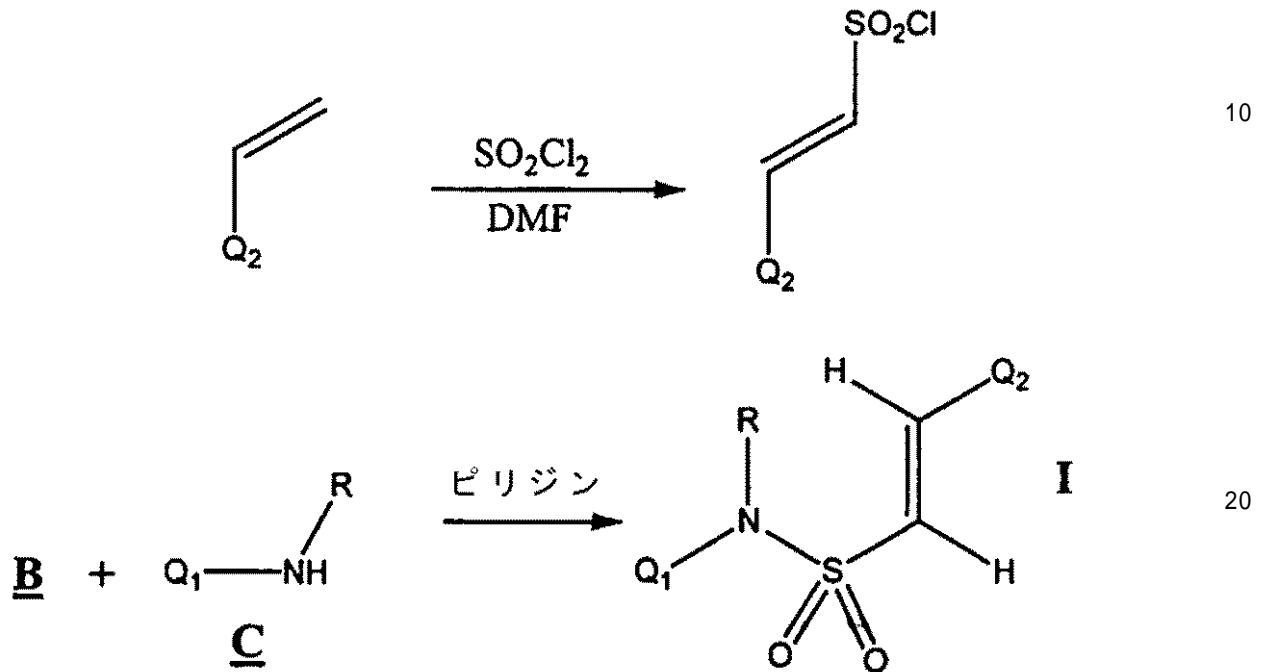
【0091】

反応式1によれば、アリールエテンA (ここに、 Q_2 は置換又は非置換アリールである。) が非プロトン溶媒の存在下に塩化スルホン酸と反応せしめられ対応する塩化アリールエテンスルホン酸Bが形成される。この反応のための適当な溶媒には、例えば、ジメチルホルムアミド、クロロホルム及びベンゼンが包含される。次いで、塩化アリールエテンスルホン酸Bは、非プロトン溶媒中で塩基の存在下にN - アリール化合物C (ここに、 Q_1 は置換又は非置換アリールである。) と反応せしめられ所望の式IのN - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドが得られる。塩化アリールエテンスルホン酸はN - ア

リール化合物 C と高反応性であり、HCl が反応の副生物である。塩基は、生成する HCl のためのスカベンジャーとして作用するように溶媒中に存在する。同じ化合物が共に非プロトン溶媒及び塩基として働くことができる。このような二機能性溶媒には、例えば、ピリジン、置換ピリジン、トリメチルアミン及びトリエチルアミンが包含される。

【0092】

【化14】



反応式 1：塩化オレフィンスルホニルの合成及び
アリールアミンとの反応で式 I の形成

【0093】

反応式 2 によれば、アリールアミノスルホニル酢酸中間体 G と適当なアリールアルデヒド H との縮合に頼る、オリバー他、Synthesis、321-322 (1975 年 5 月) に従うクノエブナーゲル型縮合が利用される。オリバー他の全ての開示は、参照することによりここに含めるものとする。

【0094】

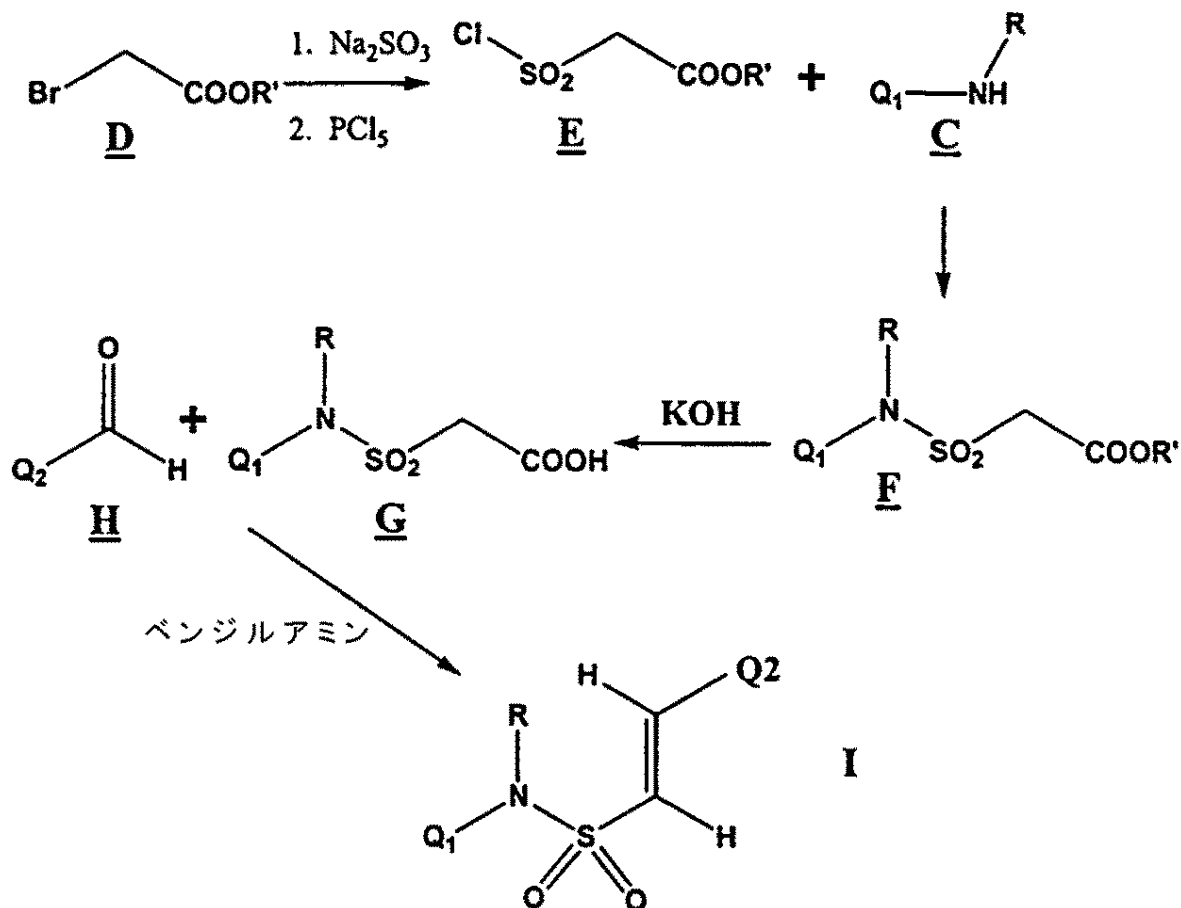
10

20

30

【化 15】

反応式 2 : 式 (I) の化合物の合成



【0095】

- クロルスルホニル酢酸メチル（又はエチル）中間体 E がブロム酢酸メチル（又はエチル）（ $\text{R}' = \text{メチル}$ 又はエチル）から製造される。これを実施するためには、ブロム酢酸メチル（又はエチル）が硫酸ナトリウムと反応せしめられてスルホ酢酸ナトリウム中間体 $\text{Na}_2\text{O} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2 \text{R}'$ が形成される。硫酸ナトリウムの代わりに硫酸カリウムを使用することができる。スルホ酢酸ナトリウム中間体は、次いで塩素化剤、好ましくは PCl_5 と反応せしめられ、クロルスルホニル酢酸メチル（又はエチル）中間体 E が形成される。中間体 E と芳香族アミン C との反応がアリールアミノスルホニル酢酸エステル F を生じさせる。後者の反応は、非プロトン溶媒中で塩基の存在下を実施される。同じ化合物が共に非プロトン溶媒及び塩基として働くことができる。このような二機能性溶媒には、例えば、ピリジン、置換ピリジン、トリメチルアミン及びトリエチルアミンが包含される。アリールアミノスルホニル酢酸エステル F は、次いで、F のエステル官能基を酸に加水分解できる任意の塩基によって対応するアリールアミノスルホニル酢酸化合物 G に転化される。このような塩基には、例えば KOH 及び NaOH がある。最終工程で、アリールアミノスルホニル酢酸化合物は、アリールアルデヒド H と塩基性触媒の存在下にクノエブナーゲル縮合及び中間体の脱炭酸を経て縮合される。塩基性触媒には、例えばピリジン及びベンジルアミンが包含される。この反応が式 I の所望の N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミド化合物を生じさせる。

【0096】

以下の説明は、反応式 1（一般的操作手順 1）又は反応式 2（一般的操作手順 2）のいずれかによる式 I の化合物の製造のための詳細な手順である。

【 0 0 9 7 】

一般的操作手順 1

A . (E) - Q₂ - C H = C H - S O₂ C l の合成

アリールエテン A (0 1 . モル) をジメチルホルムアミド (3 0 m L) に溶解して攪拌した溶液に塩化フルフリル (0 . 2 モル) を窒素雰囲気下に 3 0 分間で滴下する。添加が完了した後、溶液を窒素雰囲気下に更に 5 時間攪拌する。次いで、反応混合物を冷水 (2 5 0 m L) 中にゆっくりと注ぎ、沈殿した物質をジエチルエーテルで抽出する。乾燥したエーテル層を蒸発させると相当する塩化スルホニル (E) - Q₂ - C H = C H - S O₂ C l (B) が生じる。

【 0 0 9 8 】

B . (E) - Q₂ - C H = C H - S O₂ C l とアリールアミンとの縮合

N - アリール化合物 C (1 0 ミリモル) と塩化スルホニル B (1 0 ミリモル) を窒素雰囲気下に 1 5 m L のピリジンに溶解する。この混合物を室温で 6 時間攪拌し、溶媒をアスピレーター圧力で除去する。残留物に水 (1 0 0 m L) を添加し、生成物をろ過する。生成物を再結晶すると、式 I の純粋な N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドを与える。

【 0 0 9 9 】

一般的操作手順 2

A . スルホ酢酸ナトリウムエチル又はメチルの合成

亜硫酸ナトリウム (0 . 1 モル) を水 (1 0 0 m L) に溶解して攪拌した冷溶液に、プロム酢酸エチル又はメチル (0 . 1 モル) をエタノール (5 0 m L) に溶解してなる溶液を滴下する。添加が完了した後、この混合物を 5 0 °C にしばらく加熱し、次いで濃縮乾燥する。固形残留物を沸騰する 2 : 1 酢酸 / 酢酸エチル (2 0 0 m L) で抽出し、熱い溶液をろ過し、終夜冷却する。白色固体として得られたスルホ酢酸ナトリウムメチル又はエチルをろ過によって集める。

【 0 1 0 0 】

B . アリールアミノスルホニル酢酸エチル又はメチルの合成

スルホ酢酸ナトリウムメチル又はエチル (0 . 1 モル) 及び塩化リン (V) (0 . 1 1 モル) を別々に粉碎し、次いで凝縮器及び乾燥チューブを備えたフラスコ中で一緒にする。数分間渦巻き状に動かした後に、発熱反応が起こる。反応が終わった後、フラスコを蒸気浴上で 1 時間加熱し、次いで塩化ホスホリルを真空下に除去する。少量のベンゼンを添加し、生じる溶液をろ過し、蒸発させてクロルスルホニル酢酸エチル又はメチル (E) 溶液を生じさせる。この透明溶液にベンゼン (5 0 m L) を添加し、溶液を攪拌し冷却する。この溶液に、N - アリール化合物 C とトリエチルアミン (1 0 m L) をベンゼン (5 0 m L) に溶解してなる溶液を滴下する。添加が完了した後、この混合物を穏やかに 5 分間加熱し、次いで冷却しろ過する。ろ液を水洗し、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。乾燥した後、溶媒を除去して粗製のアリールアミノスルホニル酢酸エチル又はメチル F を得る。ベンゼンから再結晶して純粋な化合物を生じさせる。

【 0 1 0 1 】

C . アリールアミノスルホニル酢酸の合成

水酸化ナトリウム (1 5 g) を水 (1 0 0 m L) とエタノール (4 0 m L) に溶解してなる溶液中でアリールアミノスルホニル酢酸エチル又はメチル F (0 . 1 モル) を 2 . 5 時間還流させる。チャコールを添加し、この溶液を 5 分間加熱沸騰させ、ろ過し、塩酸で酸性化し、エーテルで抽出する。エーテル抽出物を水洗し、乾燥し、蒸発させて粗製のアリールアミノスルホニル酢酸 G を生じさせ、これをベンゼンから再結晶して精製する。

【 0 1 0 2 】

D . アリールアミノスルホニル酢酸とアリールアルデヒドとの縮合

アリールアミノスルホニル酢酸 G (1 0 ミリモル) 、アリールアルデヒド H (1 0 ミリモル) 、ピリジン (1 m L) 及び酢酸アンモニウム (2 5 0 m g) の溶液をトルエン中で

10

20

30

40

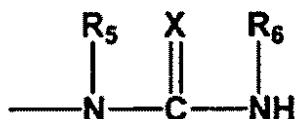
50

22時間還流させると共に水を共沸除去する。この溶液を冷却し、水洗し、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで10%水酸化カリウム溶液により抽出する。二相の水性抽出物をエーテルで洗浄し、塩酸で酸性化する。エーテル抽出物を蒸発させると粗製の式IのN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドが生じる。適当な溶媒から再結晶して分析用試料を得る。

【0103】

式Iに従い、 Q_1 のアリール核が次式：

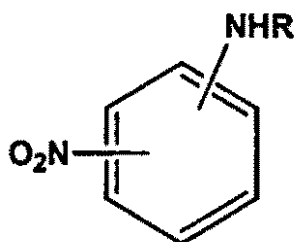
【化16】



10

(ここで、Xは硫黄又は酸素であり、 R_5 及び R_6 は上で定義した通りである。) 基で置換されているN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドは、上記の操作手順の別法により製造される。従って、少なくとも1個のアミノ及び少なくとも1種のニトロ基により置換されたアリール中間体、好ましくは次式III：

【化17】



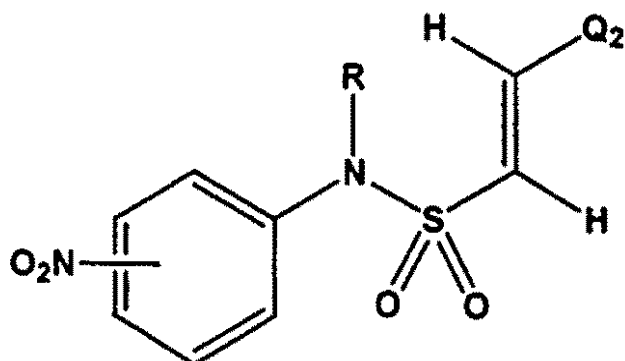
III

20

(ここで、Rは上で定義した通りであり、フェニル環は前記のように更に置換されていてよい。)

のフェニル中間体が、反応式1におけるように、塩化スルホニルBと反応せしめられ、次式IV：

【化18】



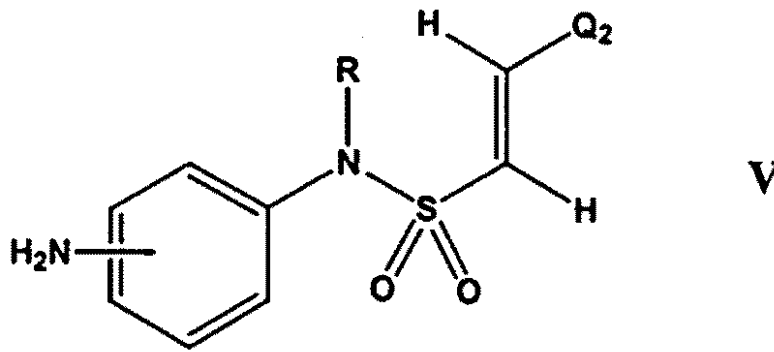
IV

30

40

の所望のN-(ニトロアリール)-2-アリールエテンスルホンアミドIVが得られる。このニトロ基は、例えば、パラジウム炭触媒による水素化によってアミノ基に還元されて次式V：

【化 19】



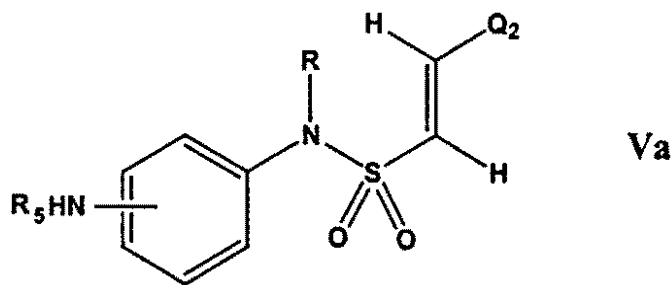
10

のアミノ中間体が形成される。

【0104】

別法として、次式Va：

【化 20】

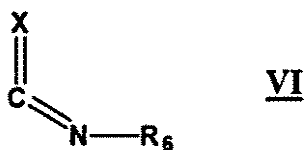


20

(ここで、R₅は水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)ヘテロアルキル、置換フェニル及び非置換フェニルよりなる群から選ばれる。)

のアミン中間体が製造される。このアミノ基は、次いで、次式VI：

【化 21】



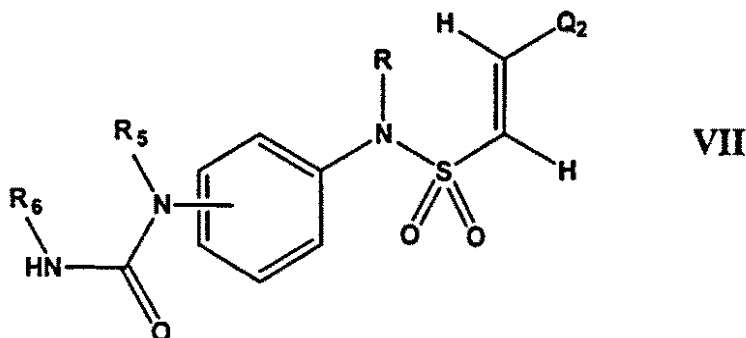
30

(ここで、Xは酸素又は硫黄であり、R₆は水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)ヘテロアルキル、置換アリール、非置換アリール、置換ヘテロアリール、非置換ヘテロアリール、置換アリール(C₁~C₃)アルキル、非置換アリール(C₁~C₃)アルキル及び(C₁~C₆)アルコキシカルボニル(C₁~C₆)アルキレニルよりなる群から選ばれる。)

の化合物と反応せしめられ、次式VII：

40

【化 2 2】



VII

の尿素 / チオ尿素誘導体が形成される。

【0105】

反応は、例えば、式VIの化合物を脱イオン水に溶解し、氷酢酸のような適当な溶媒に溶解したほぼ等モル量の間体V又はVaを添加することによって実施することができる。反応混合物は、室温で3時間撹拌される。次いで、この反応混合物は、脱イオン水中に注がれ、酢酸エチルで3回抽出される。生じた有機層を一緒にして飽和NaHCO₃及び飽和塩水により洗浄する。溶媒をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下に濃縮する。生じた固形物を、例えば、熱い酢酸エチル / ヘキサンから再結晶してスルホンアミドVIIを得る。

【0106】

本発明の化合物は、製薬上許容できる塩類の形をとることができる。用語“製薬上許容できる塩類”とは、アルカリ金属塩類を形成するのに及び遊離酸又は遊離塩基の付加塩類を形成するのに普通に使用される塩類を包含する。塩の種類は、それが、製薬上許容できる限りでは、臨界的ではない。好適な製薬上許容できる酸付加塩類は、無機酸から又は有機酸から製造することができる。このような無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸及び燐酸がある。適当な有機酸は、脂肪族、シクロ脂肪族、芳香族、芳香族脂肪族、複素環式の有機酸のうちのカルボン酸及びスルホン酸のクラスから選ばれ、その例は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、こはく酸、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、シクロヘキシルスルホン酸、ステアリン酸、アルゲン酸、-ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸及びガラクトン酸である。式Iの化合物の好適な製薬上許容できる塩基付加塩類には、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛からの金属塩、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の有機塩類が含まれる。これらの塩類の全ては、相当する式Iの化合物から、例えば、式Iの化合物を適当な酸又は塩基と反応させることによって製造することができる。

【0107】

本発明の化合物は、癌で苦しめられた個体（動物及び人間を含めて哺乳動物）に投与することができる。

また、本発明の化合物は、非癌性の増殖性障害、即ち、良性の徴候を特徴とする増殖性障害の治療にも有用である。このような障害は、細胞が不規則に高められた速度で身体によって作られるという点で“細胞増殖性”又は“高増殖性”として知られている。このような障害には、以下のもの：新生児における血管腫症、続発性進行性多発性硬化症、慢性進行性骨髄変性病、神経線維腫症、神経節神経腫症、ケロイドの形成、骨のパジェット病、乳房の線維嚢胞病、ペロニーズ・ジュパットレン線維症、再狭窄及び硬変があるが、こ

10

20

30

40

50

れらに限定されない。

【0108】

増殖性障害の治療に当たり、治療上の利益を得るための本発明に従う化合物の特定の薬量は、勿論、患者の身長、体重、年齢及び性別、疾患の種類及び状態、疾患の攻撃性並びに投与経路を含めて個々の患者の特別な環境によって決定される。例えば、約0.05～約50mg/kg/日の1日当たりの薬量を使用することができる。これよりも多く又は少ない薬量も意図される。

【0109】

放射線防護用の投与のためには、放射線防護の利益を得るためのN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドの特定の薬量及びスクジュールは、勿論、患者の身長、体重、年齢及び性別、治療される疾患の種類及び状態、疾患の攻撃性、投与経路並びに放射線の特定の毒性を含めて個々の患者の特別な環境によって決定される。例えば、約0.01～約150mg/kg/日、更に好ましくは約0.05～約50mg/kg/日の1日当たりの薬量を使用することができる。特に好ましいのは、約1.0～約10.0mg/kg/日の薬量、例えば約7.0mg/kg/日の薬量である。薬量は数回の投与で、例えば3.5mg/kgを2回の投与で与えることができる。これよりも多く又は少ない薬量も意図される。

【0110】

放射線防護用の投与のためには、N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドは、この化合物が患者の正常な細胞に放射線防護効果を果たすのに十分な濃度で正常な細胞に到達できるほどに、治療用放射線よりも遙かに十分に先んじて投与されるべきである。該化合物は、放射線の照射の約24時間ほど前に、好ましくはせいぜい18時間前に投与することができる。一具体例では、N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドは、治療用放射線の照射の少なくとも約6～12時間前に投与される。最も好ましくは、該化合物は、放射線の照射の約18時間前に一度、約6時間前に再度投与される。1種以上のN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドを同時に投与でき、又は異なったN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドを治療中に異なった時間で投与することができる。

【0111】

治療用放射線が連続した方法で照射される場合には、放射線治療のスクジュール内で1種以上のN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドの投与を間に入れることが好ましい。前記のように、異なったN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドを同時に又は治療中の異なった時間で投与することができる。好ましくは、約24時間で放射線防護性化合物の投与と治療用放射線の照射を離す。更に好ましくは、放射線防護性N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドの投与と治療用放射線の照射を約6～18時間だけ離される。この作戦は、治療用放射線の抗癌活性に影響せずに、放射線により誘発された副作用の大きな低減をもたらす。

【0112】

例えば、0.1Gyの線量で治療用放射線を、5日続けて毎日、そして2日間休んで、合計6～8週間にわたり照射できる。1種以上のN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドをそれぞれの回の照射の18時間前に患者に投与することができる。しかし、これよりも攻撃的な治療スクジュール、即ち、もっと高い線量の送だが、本発明によれば、N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドにより提供される正常な細胞の防護のために、意図されることが指摘される。従って、該化合物の放射線防護効果が治療用放射線の治療指数を増大させ、医師をして現在推奨されているレベルよりも高い治療用放射線の線量を、周囲の正常な細胞及び組織への損傷を増大させる恐れなく、安全に増大させることを可能にさせる。

【0113】

本発明のN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドは、骨髓に転移した血液の新形成細胞又は腫瘍細胞を死滅させるように意図された放射線治療から正常な骨髓細胞

10

20

30

40

50

胞を防護するのに更に有用である。このような細胞には、例えば、骨髄様白血病細胞が包含される。身体の骨髄やその他の部位にこれらの細胞が出現することは、種々の疾患状態、例えば、仏 - 米 - 英 (F A B) 亜類型の急性骨髄性白血病 (A M L)、慢性骨髄様白血病 (C M L) 及び急性リンパ球白血病 (A L L) と関連している。特に、C M L は、血液、骨髄、脾臓、肝臓及びその他の組織での未成熟の顆粒球 (例えば、好中球、好酸球及び好塩基球) の異常な増殖並びにこれらの組織内での顆粒球先駆物質の蓄積により特徴づけられる。このような症状を示す患者は、典型的に、血液 μ L 当たり 20,000 以上の白血球を有し、その数は 400,000 を超えるかもしれない。C M L 患者の実質的に全部が“急性転化”を発現し、疾患の終末段階は、その間に未成熟の芽細胞が迅速に増殖し、死に至る。

10

【0114】

別の患者が転移性腫瘍を患っており、全身照射 (T B I) による治療を要求している。T B I も患者の造血細胞を死滅させるために、患者の骨髄の一部分がその後の再移植のために照射前に取出される。しかし、その骨髄中に転移性腫瘍細胞が同様に存在し、再移植がしばしば短期間内に癌の再発をもたらす。

【0115】

骨髄の新形成疾患又は転移性腫瘍を呈する患者は、骨髄の一部分を取出し (いわゆる“採取し”)、採取した骨髄から悪性幹細胞をパージし、パージされた骨髄を再移植することによって治療することができる。好ましくは、患者は、自己のパージされた骨髄を再移植する前に、放射線又はいくつかの他の抗癌療法により治療される。

20

【0116】

従って、本発明は、患者の骨髄の一部分を取出し、有効量の少なくとも1種のN - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドを投与し、処理された骨髄に、骨髄中の悪性細胞が死滅するほどに十分な線量の電離放射線を照射する工程を含む、骨髄中の悪性細胞の数を低減させる方法を提供する。用語“悪性細胞”とは、ここで使用するときには、腫瘍細胞又は新形成細胞のような制御できないほどに増殖する細胞のどれをも意味する。N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドは、骨髄中に存在する正常な造血細胞を電離放射線の有害な効果から防護する。また、N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドは、悪性細胞に対して直接的な死滅効果を示す。しかして、骨髄中の悪性細胞の数は、再移植の前に有意義に低減され、再発は最小限となる。

30

【0117】

好ましくは、それぞれのN - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドが約0.25 ~ 約100 μ モル、更に好ましくは約1.0 ~ 約50 μ モル、特に約2.0 ~ 約25 μ モルの濃度で投与される。特に好ましい濃度は、0.5、1.0及び2.5 μ モル ~ 5、10及び20 μ モルである。これよりも多く又は低い濃度も使用することができる。

【0118】

N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドは、採取した骨髄に直接添加できるが、好ましくはジメチルスルホキシド (D M S O) のような有機溶媒に溶解される。以下に詳細に説明するようなN - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドの製薬処方物も使用することができる。

40

【0119】

好ましくは、N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドは、放射線被曝の約20時間前に、好ましくは放射線被曝のせいぜい24時間前に、採取した骨髄に添加される。一具体例では、N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドは、放射線被曝の少なくとも約6時間前に採取した骨髄に投与される。1種以上のN - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドを同時に投与でき、又は異なったN - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドを異なった時間で投与することができる。その他の薬量による療法も意図される。

【0120】

患者がパージされた骨髄の再移植の前に電離放射線で治療されるならば、患者は、前記

50

のように、電離放射線の線量を受ける前に、1種以上のN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドにより治療することができる。

【0121】

また、患者は、背景技術において検討したように、業務上の線源又は自然環境上の線源から電離放射線被曝を受ける可能性がある。本発明のためには、放射線源は、タイプ(即ち、急性又は慢性)及び患者により吸収される線量レベルほどには重要ではない。以下の検討は業務上の放射線源と自然環境源の双方からの電離放射線被曝を包含する。

【0122】

直ちに致命的ではない急性又は電離放射線の慢性被曝の効果を受けている患者は、治療可能な放射線損傷を有するといわれる。このような治療可能な放射線損傷は、本発明の化合物及び方法によって低減させ又は除去することができる。

10

【0123】

治療可能な放射線損傷を生じさせ得る電離放射線の急性線量には、例えば、24時間以内で約10,000ミリレム(0.1Gy)~約1,000,000ミリレム(10Gy)、好ましくは24時間以内で約25,000ミリレム(0.25Gy)~約200,000ミリレム(2Gy)、更に好ましくは24時間以内で約100,000ミリレム(1Gy)~約150,000ミリレム(1.5Gy)の局部又は全身の線量がある。

【0124】

治療可能な放射線損傷を生じさせ得る電離放射線の慢性線量は、24時間以上の期間にわたり約100ミリレム(0.001Gy)~約10,000ミリレム(0.1Gy)の全身の線量、好ましくは約1,000ミリレム(0.01Gy)~約5,000ミリレム(0.05Gy)の線量、又は24時間以上の期間にわたり15,000ミリレム(0.15Gy)~約50,000ミリレム(0.5Gy)の局部の線量がある。

20

【0125】

従って、本発明は、有効量の少なくとも1種の放射線防護性N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミド化合物を投与することによって正常な細胞及び組織に対する放射線被曝の細胞毒性効果を低減させ又は除去することからなる、電離放射線の急性又は慢性被曝から治療可能な放射線損傷を受けた個体を治療するための方法を提供する。該化合物は、好ましくは、放射線被曝の後にできるだけ短い時間内に、例えば被曝してから0~6時間内に投与される。

30

【0126】

治療可能な放射線損傷は、患者において細胞毒性効果及び遺伝子(即ち、悪性遺伝子)効果の形をとるであろう。他の具体例では、従って、有効量の少なくとも1種の放射線防護性N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミド化合物を急性又は慢性の放射線被曝の前に投与することからなる、正常な細胞及び組織に対する放射線被曝の細胞毒性効果及び遺伝子効果を低減させ又は除去するための方法が提供される。N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドは、例えば、放射線被曝の約24時間前に、好ましくは放射線被曝のせいぜい18時間前に投与することができる。一具体例では、N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドは、放射線被曝の少なくとも約6時間前に投与される。最も好ましくは、N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドは、放射線被曝の約18時間前~約6時間前に投与される。1種以上のN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドを同時に投与でき、又は異なったN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドを異なった時間で投与することができる。

40

【0127】

多数回の急性被曝が予期されるときは、放射線防護剤は多数回で投与することができる。例えば、消防士又は救命士が汚染された領域に多数回入らねばならない場合には、N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドはそれぞれの被曝の前に投与することができる。好ましくは、該化合物の投与と放射線被曝とは約24時間離される。更に好ましくは、N-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミドの投与と放射線被曝とは、約6~18時間離される。また、原子力発電所での作業員には、それぞれの移動を始める

50

前に、有効量のN - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドを投与して電離放射線被曝の効果を低減させ又は減少させ得ることも意図される。

【0128】

患者が電離放射線の慢性被曝を見越している場合には、N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドは予想される被曝の期間を通じて周期的に投与することができる。例えば、原子力発電所又は放射能降下物で汚染された前線領域で働く兵士には、放射線損傷の効果を軽減させるために、24時間毎に、好ましくは6 ~ 18時間毎に放射線防護性化合物を与えることができる。同じように、N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミド化合物は、放射能降下物で汚染された領域に生活する市民に対し、その領域が汚染除去され又は市民が安全な環境に移動するまで、周期的に投与することができる。

10

【0129】

用語“投与する”とは、ここで使用するときには、薬理学的効果が得られるように、N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドを患者に利用できるようにさせる行為を意味する。放射線防護薬の投与のためには、薬理学的効果は、放射線被曝のあるレベルで予期される生理学的又は臨床的症状の不存在として現われる。当業者ならば、周知の実験室的及び臨床的方法によって放射線により誘発された効果の存在又は不存在を容易に決定できよう。しかして、N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミド化合物は、患者に所望の放射線防護効果をもたらすのに十分である任意の経路で投与することができる。

【0130】

20

N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミド化合物は、治療効果のために任意の経路で、例えば腸内投与（例えば、口、直腸、鼻内など）及び非経口的投与により投与することができる。非経口的投与には、例えば、静脈内、筋内、動脈内、腹腔内、腔内、嚢内（例えば、膀胱に）、経皮、局所又は皮下での投与が含まれる。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、薬剤の全身又は局部への放出をその後も起こるようにして、滴注することである。例えば、N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドのデポー剤を放射線照射の24時間以上も前に患者に投与することができる。好ましくは、該化合物の少なくとも一部分がデポー剤に保持されて、放射線被曝前の約6 ~ 18時間の時間帯まで放出されない。抗癌剤用途のためには、薬剤は、同じように、循環系への放出を制御するためにデポー剤に又は腫瘍成長の局部に局在化させることができる。

30

【0131】

本発明の化合物は、製薬上許容できるキャリアーと組み合わせて製薬組成物の形で投与することができる。このような組成物における活性成分は、0.1 ~ 99.99重量%を占める。用語“製薬上許容できるキャリアー”とは、処方物のその他の成分と相溶性であり且つ受容者にとって有害でない任意のキャリアー、希釈剤又は賦形剤を意味する。

【0132】

活性剤は、好ましくは、選択された投与経路及び標準的な製薬上の実施に基づいて選択された製薬上許容できるキャリアーと共に投与される。活性剤は、薬剤製造の分野における標準的な実施に従って投薬形態に処方することができる。アルホンソ・ジェンナロ他の「レミントンの製薬科学」第18版（1990）（マック・パブリッシング社、イーストン、PA）を参照されたい。好適な投薬形態は、例えば、錠剤、カプセル、溶液、非経口用溶液、トローチ、座薬又は懸濁液からなる。

40

【0133】

非経口的投与のためには、活性剤は、好適なキャリアー又は希釈剤、例えば、水、油（特に、植物油）、エタノール、塩溶液、デキストロース（グルコース）及び関連糖類の水溶液、グリセリン、又はプロピレングリコール若しくはポリエチレンのようなグリコールと混合することができる。非経口的投与用の溶液は、好ましくは、活性剤の水溶性塩を含有する。安定剤、酸化防止剤及び保存剤も添加することができる。好適な酸化防止剤には、亜硫酸塩、アスコルビン酸、クエン酸及びその塩類、EDTAナトリウムが含まれる。

50

好適な保存剤には、塩化ベンザルコニウム、メチル又はプロピルパラベン及びクロルブタノールがある。非経口的投与のための組成物は、水性又は非水性の溶液、分散液、懸濁液又は乳液の形態をとることができる。

【0134】

経口投与のためには、活性剤は、錠剤、カプセル、ピル、粉末、顆粒又はその他の好適な経口投与用形態の製造のために1種以上の固形不活性成分と混合することができる。例えば、活性剤は、充填剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、溶解遅延剤、吸収促進剤、湿潤剤、吸収剤又は滑剤のような少なくとも1種の補助剤と混合することができる。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カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、マンニト及びでんぷんと混合し、次いで慣用の錠剤化法により錠剤に成形することができる。

10

【実施例】

【0135】

本発明の実施を以下の実施例によって例示するが、これらは本発明を制限するものではない。例1～17のそれぞれにおいて、出発物質の(E)-Q₂-CH=CH-SO₂Cl化合物は、一般的操作手順1のA部に従って製造した。合成された化合物を表4に表記する。

【0136】

【表 4】

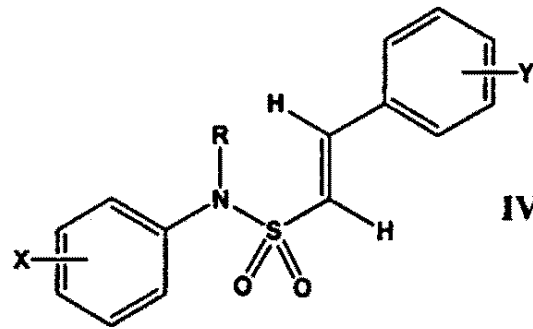


表 4

例 N o	X	Y	R
1	4-Cl	H	H
2	3-F, 4-OCH ₃	4-Cl	H
3	4-F	4-Cl	H
4	4-F	4-OCH ₃	H
5	3-F, 4-OCH ₃	4-OCH ₃	H
6	4-F	H	H
7	H	4-OCH ₃	CH ₃
8	3-Cl	4-Cl	H
9	2-Cl	4-Cl	H
10	4-F	4-OCH ₃	H
11	4-Cl	4-F	H
12	2,4,6-(OCH ₃) ₃	4-OCH ₃	H
13	2,3,4,5,6-F ₅	4-OCH ₃	H
14	2,3,4,5,6-F ₅	H	H
15	2,3,4,5,6-F ₅	4-F	H
16	4-SO ₂ NH ₂	H	H
17	4-SO ₂ NH ₂	4-OCH ₃	H

【 0 1 3 7 】

例 1 : (E) - スチリル - N - 4 - クロルフェニルスルホンアミド

塩化 (E) - スチリルスルホニル (1 0 ミリモル) と 4 - クロルアニリン (1 0 ミリモル) の溶液を一般的操作手順 1 の B 部の操作に付する。融点が 1 0 7 ~ 1 0 9 の標記の化合物を 5 6 % の収率で得た。

【 0 1 3 8 】

例 2 : (E) - 4 - クロルスチリル - N - 3 - フルオル - 4 - メトキシフェニルスルホンアミド

塩化 (E) - 4 - クロルスチリルスルホニル (1 0 ミリモル) と 3 - フルオル - 4 - メ

トキシアニリン（１０ミリモル）の溶液を一般的操作手順１のＢ部の操作に付する。融点が１０１～１０２の標記の化合物を５８％の収率で得た。

【０１３９】

例３：（Ｅ）－４－クロルスチリル－Ｎ－４－フルオルフェニルスルホンアミド

塩化（Ｅ）－４－クロルスチリルスルホニル（１０ミリモル）と４－フルオルアニリン（１０ミリモル）の溶液を一般的操作手順１のＢ部の操作に付する。融点が１０５～１０７の標記の化合物を６８．５％の収率で得た。

【０１４０】

例４：（Ｅ）－４－メトキシスチリル－Ｎ－４－フルオルフェニルスルホンアミド

塩化（Ｅ）－４－メトキシスチリルスルホニル（１０ミリモル）と４－フルオルアニリン（１０ミリモル）の溶液を一般的操作手順１のＢ部の操作に付する。融点が１１５～１１７の標記の化合物を８６．４％の収率で得た。

【０１４１】

例５：（Ｅ）－４－メトキシスチリル－Ｎ－３－フルオル－４－メトキシフェニルスルホンアミド

塩化（Ｅ）－４－メトキシスチリルスルホニル（１０ミリモル）と３－フルオル－４－メトキシアニリン（１０ミリモル）の溶液を一般的操作手順１のＢ部の操作に付する。融点が１５１～１５３の標記の化合物を８０％の収率で得た。

【０１４２】

例６：（Ｅ）－スチリル－Ｎ－４－フルオルフェニルスルホンアミド

塩化（Ｅ）－スチリルスルホニル（１０ミリモル）と４－フルオルアニリン（１０ミリモル）の溶液を一般的操作手順１のＢ部の操作に付する。融点が８３～８５の標記の化合物を５８．７％の収率で得た。

【０１４３】

例７：（Ｅ）－４－メトキシスチリル－Ｎ－メチル－Ｎ－フェニルスルホンアミド

塩化（Ｅ）－４－メトキシスチリルスルホニル（１０ミリモル）とＮ－メチルアニリン（１０ミリモル）の溶液を一般的操作手順１のＢ部の操作に付する。融点が１２６～１２９の標記の化合物を８０．９％の収率で得た。

【０１４４】

例８：（Ｅ）－４－クロルスチリル－Ｎ－３－クロルフェニルスルホンアミド

塩化（Ｅ）－４－クロルスチリルスルホニル（１０ミリモル）と３－クロルアニリン（１０ミリモル）の溶液を一般的操作手順１のＢ部の操作に付する。融点が１１８～１２０の標記の化合物を３１．８％の収率で得た。

【０１４５】

例９：（Ｅ）－４－クロルスチリル－Ｎ－２－クロルフェニルスルホンアミド

塩化（Ｅ）－４－クロルスチリルスルホニル（１０ミリモル）と２－クロルアニリン（１０ミリモル）の溶液を一般的操作手順１のＢ部の操作に付する。融点が１０７～１０９の標記の化合物を５７．８％の収率で得た。

【０１４６】

例１０：（Ｅ）－４－メトキシスチリル－Ｎ－４－フルオルフェニルスルホンアミド

塩化（Ｅ）－４－メトキシスチリルスルホニル（１０ミリモル）と４－フルオルアニリン（１０ミリモル）の溶液を一般的操作手順１のＢ部の操作に付する。標記の化合物を６０．３％の収率で得た。

【０１４７】

例１１：（Ｅ）－４－フルオルスチリル－Ｎ－４－クロルフェニルスルホンアミド

塩化（Ｅ）－４－フルオルスチリルスルホニル（１０ミリモル）と４－クロルアニリン（１０ミリモル）の溶液を一般的操作手順１のＢ部の操作に付する。融点が１２６～１２８の標記の化合物を８１．７％の収率で得た。

【０１４８】

例１２：（Ｅ）－４－メトキシスチリル－Ｎ－２，４，６－トリメトキシフェニルスルホ

10

20

30

40

50

ンアミド

塩化(E) - 4 - メトキシスチリルスルホニル(10ミリモル)と2, 4, 6 - トリメトキシアニリン(10ミリモル)の溶液を一般的操作手順1のB部の操作に付する。融点が103 ~ 106 である標記の化合物を78.7%の収率で得た。

【0149】

例13: (E) - 4 - メトキシスチリル - N - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオルフェニルスルホンアミド

塩化(E) - 4 - メトキシスチリルスルホニル(10ミリモル)と2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオルアニリン(10ミリモル)の溶液を一般的操作手順1のB部の操作に付する。融点が58 ~ 60 である標記の化合物を41%の収率で得た。

10

【0150】

例14: (E) - スチリル - N - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオルフェニルスルホンアミド

塩化(E) - スチリルスルホニル(10ミリモル)と2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオルアニリン(10ミリモル)の溶液を一般的操作手順1のB部の操作に付する。融点が145 ~ 148 である標記の化合物を34.8%の収率で得た。

【0151】

例15: (E) - 4 - フルオルスチリル - N - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオルフェニルスルホンアミド

塩化(E) - 4 - フルオルスチリルスルホニル(10ミリモル)と2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオルアニリン(10ミリモル)の溶液を一般的操作手順1のB部の操作に付する。融点が182 ~ 184 である標記の化合物を36.1%の収率で得た。

20

【0152】

例16: (E) - スチリル - N - 4 - スルファミルフェニルスルホンアミド

塩化(E) - スチリルスルホニル(10ミリモル)とスルファニルアミド(10ミリモル)の溶液を一般的操作手順1のB部の操作に付する。融点が171 ~ 173 の標記の化合物を80%の収率で得た。

【0153】

例17: (E) - 4 - メトキシスチリル - N - 4 - スルファミルフェニルスルホンアミド

塩化(E) - 4 - メトキシスチリルスルホニル(10ミリモル)とスルファニルアミド(10ミリモル)の溶液を一般的操作手順1のB部の操作に付する。融点が181 ~ 183 の標記の化合物を46.2%の収率で得た。

30

【0154】

下記の表5及び6に表記した追加の化合物は、10ミリモル濃度の二つの指示された化合物を含有する溶液を一般的操作手順1のB部(例18、19、21~23、26、27、30、33、36、39、41、44、47~50、55、59、61、64及び65)か又は一般的操作手順2のD部(例20、24、25、28、29、31、32、34、35、37、38、40、42、43、45、46、51~54、56~58、60、62、63、66及び66)の何れかの操作に付することによって製造された。

【0155】

40

【表 5】

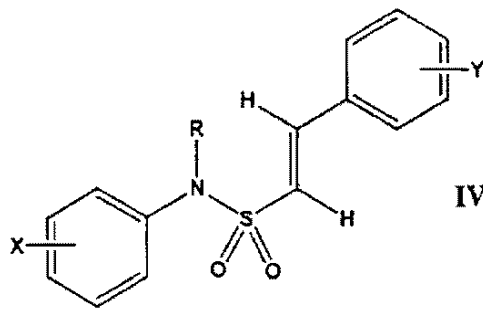


表 5

例	X	Y	反応体	生成物
18	2-Cl	2, 3, 4, 5, 6-F ₅	塩化ヘンタフルオルスチリルスルホニル及び2-クロロアニリン	(E)-ヘンタフルオルスチリル-N-2-クロロフェニルスルホンアミド
19	4-F	2, 3, 4, 5, 6-F ₅	塩化ヘンタフルオルスチリルスルホニル及び4-フルオールアニリン	(E)-ヘンタフルオルスチリル-N-4-フルオールフェニルスルホンアミド
20	4-Br	2, 3, 4, 5, 6-F ₅	4-ブロモフェニルアミノスルフォニル酢酸及びヘンタフルオルスチリルスルホニルアルデヒド	(E)-ヘンタフルオルスチリル-N-4-ブロモフェニルスルホンアミド
21	2-F, 4-Cl	2, 3, 4, 5, 6-F ₅	塩化ヘンタフルオルスチリルスルホニル及び2-フルオール-4-クロロアニリン	(E)-ヘンタフルオルスチリル-N-2-フルオール-4-クロロフェニルスルホンアミド
22	4-OCH ₃	2, 3, 4, 5, 6-F ₅	塩化ヘンタフルオルスチリルスルホニル及び4-メトキシアニリン	(E)-ヘンタフルオルスチリル-N-4-メトキシフェニルスルホンアミド
23	3-F, 4-OCH ₃	2, 3, 4, 5, 6-F ₅	塩化ヘンタフルオルスチリルスルホニル及び3-フルオール-4-メトキシアニリン	(E)-ヘンタフルオルスチリル-N-3-フルオールフェニルスルホンアミド
24	2, 3, 4-(OCH ₃) ₃	2, 3, 4, 5, 6-F ₅	2, 3, 4-トリメトキシフェニルアミノスルホニル酢酸及びヘンタフルオルスチリルスルホニルアルデヒド	(E)-ヘンタフルオルスチリル-N-2, 3, 4-トリメトキシフェニルスルホンアミド
25	4-OH	2, 3, 4, 5, 6-F ₅	4-ヒドロキシフェニルアミノスルフォニル酢酸及びヘンタフルオルスチリルスルホニルアルデヒド	(E)-ヘンタフルオルスチリル-N-4-ヒドロキシフェニルスルホンアミド

【表 6】

例	X	Y	反応体	生成物
26	4-NO ₂	2, 3, 4, 5, 6-F ₅	塩化ヘ [°] ンタフルオルスチリルスルホニル及び4-ニトアニリン	(E)-ヘ [°] ンタフルオルスチリル-N-4-ニトリルフェニルスルホンアミト [°]
27	4-SO ₂ NH ₂	2, 3, 4, 5, 6-F ₅	塩化ヘ [°] ンタフルオルスチリルスルホニル及び4-スルファニルアミト [°]	(E)-ヘ [°] ンタフルオルスチリル-N-4-スルファミルフェニルスルホンアミト [°]
28	3-F, 4-OCH ₃	2, 3, 4, 5, 6-F ₅	3-フルオル-4-メトキシフェニルアミノスルホニル酢酸及びヘ [°] ンタフルオルヘ [°] ンス [°] アルデ [°] ヒト [°]	(E)-ヘ [°] ンタフルオルスチリル-N-フェニルスルホンアミト [°]
29	2, 4, 6-(OCH ₃) ₃	2, 3, 4, 5, 6-F ₅	2, 4, 6-トリメトキシフェニルアミノスルホニル酢酸及びヘ [°] ンタフルオルヘ [°] ンス [°] アルデ [°] ヒト [°]	(E)-ヘ [°] ンタフルオルスチリル-N-3-フルオル-4-メトキシフェニルスルフォンアミト [°]
30	2, 3, 4, 5, 6-F ₅	2, 3, 4, 5, 6-F ₅	塩化ヘ [°] ンタフルオルスチリルスルホニル及びヘ [°] ンタフルオルアニリン	(E)-ヘ [°] ンタフルオルスチリル-N-ヘ [°] ンタフルオルフェニルスルフォンアミト [°]
31	2-Cl	2, 4, 6-(OCH ₃) ₃	2-クロルフェニルアミノスルフォニル酢酸及び2, 4, 6-トリメトキシヘ [°] ンス [°] アルデ [°] ヒト [°]	(E)-2, 4, 6-トリメトキシスチリル-N-2-クロルフェニルスルフォンアミト [°]
32	4-F	2, 4, 6-(OCH ₃) ₃	4-フ [°] ロモフェニルアミノスルフォニル酢酸及び2, 4, 6-トリメトキシヘ [°] ンス [°] アルデ [°] ヒト [°]	(E)-2, 4, 6-トリメトキシスチリル-N-4-フルオルフェニルスルフォンアミト [°]
33	4-Br	2, 4, 6-(OCH ₃) ₃	塩化2, 4, 6-トリメトキシスチルスルフォニル及び4-フ [°] ロモアニリン	(E)-2, 4, 6-トリメトキシスチリル-N-4-フ [°] ロモフェニルスルフォンアミト [°]
34	2-F, 4-Cl	2, 4, 6-(OCH ₃) ₃	2-フルオル-4-クロルフェニルアミノスルフォニル酢酸及び2, 4, 6-トリメトキシヘ [°] ンス [°] アルデ [°] ヒト [°]	(E)-2, 4, 6-トリメトキシスチリル-N-2-フルオル-4-クロルフェニルスルフォンアミト [°]
35	4-OCH ₃	2, 4, 6-(OCH ₃) ₃	4-メトキシフェニルアミノスルフォニル酢酸及び2, 4, 5-トリメトキシヘ [°] ンス [°] アルデ [°] ヒト [°]	(E)-2, 4, 6-トリメトキシスチリル-N-4-メトキシフェニルスルフォンアミト [°]

10

20

30

【 0 1 5 7 】

【表 7】

例	X	Y	反応体	生成物
36	3-F, 4-OCH ₃	2, 4, 6-(OCH ₃) ₃	塩化 2, 4, 6-トリメトキシスチリルスルホニル 及び 3-フルオール-メトキシアニリン	(E)-2, 4, 6-トリメトキシスチリル -N-3-フルオール-4-メトキシフェニル スルホンアミト [°]
37	2, 3, 4-(OCH ₃) ₃	2, 4, 6-(OCH ₃) ₃	2, 3, 4-トリメトキシフェニルアミノスルホニル 酢酸 及び 2, 4, 6-トリメトキシベンズ [°] アルデ [°] ヒト [°]	(E)-2, 4, 6-トリメトキシスチリル -N-2, 3, 4-トリメトキシフェニル スルホンアミト [°]
38	4-OH	2, 4, 6-(OCH ₃) ₃	4-ヒト [°] ロキシフェニルアミノスルホニル酢酸 及び 2, 4, 6-トリメトキシベンズ [°] アルデ [°] ヒト [°]	(E)-2, 4, 6-トリメトキシスチリル -N-4-ヒト [°] ロキシフェニル スルホンアミト [°]
39	4-H ₂ PO ₄	2, 4, 6-(OCH ₃) ₃	塩化 2, 4, 6-トリメトキシスチリルスルホニル 及び 4-ホスホナトアニリン	(E)-2, 4, 6-トリメトキシスチリル -N-4-ホスホナトフェニル スルホンアミト [°]
40	4-NO ₂	2, 4, 6-(OCH ₃) ₃	4-ニトロフェニルアミノスルホニル酢酸 及び 2, 4, 6-トリメトキシベンズ [°] アルデ [°] ヒト [°]	(E)-2, 4, 6-トリメトキシスチリル -N-4-ニトロフェニル スルホンアミト [°]
41	2, 4, 6-(OCH ₃) ₃	2, 4, 6-(OCH ₃) ₃	塩化 2, 4, 6-トリメトキシスチリルスルホニル 及び 2, 4, 6-トリメトキシアニリン	(E)-2, 4, 6-トリメトキシスチリル -N-2, 4, 6-トリメトキシフェニル スルホンアミト [°]
42	2, 3, 4, 5, 6-F ₅	2, 4, 6-(OCH ₃) ₃	2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオルフェニルアミノ スルホニル酢酸 及び 2, 4, 6-トリメトキシ ベンズ [°] アルデ [°] ヒト [°]	(E)-2, 4, 6-トリメトキシスチリル -N-ペンタフルオルフェニル スルホンアミト [°]
43	4-SO ₂ NH ₂	2, 4, 6-(OCH ₃) ₃	4-スルファミルフェニルアミノスルホニル酢酸 及び 2, 4, 6-トリメトキシベンズ [°] アルデ [°] ヒト [°]	(E)-2, 4, 6-トリメトキシスチリル -N-4-スルファミルフェニル スルホンアミト [°]
44	2, 3, 4, 5, 6-F ₅	2, 4, 6-(OCH ₃) ₃	塩化 2, 4, 6-トリメトキシスチリルスルホニル 及び ペンタフルオルアニリン	(E)-2, 4, 6-トリメトキシスチリル -N-4-ペンタフルオル スルホンアミト [°]
45	4-OCH ₃	3, 4, 5-(OCH ₃) ₃	4-トリメトキシフェニルアミノスルホニル酢酸 及び 3, 4, 5-トリメトキシベンズ [°] アルデ [°] ヒト [°]	(E)-3, 4, 5-トリメトキシスチリル -N-4-メトキシフェニル スルホンアミト [°]

10

20

30

【 0 1 5 8 】

【表 8】

例	X	Y	反応体	生成物
46	3-F, 4-OCH ₃	3, 4, 5-(OCH ₃) ₃	3-フルオール-4-メトキシフェニルアミノスルホニル 酢酸 及び 3, 4, 5-トリメトキシベンズ [°] アル デ [°] ヒト [°]	(E)-3, 4, 5-トリメトキシスチリル -N-3-フルオール-4-メトキシフェニル スルホンアミト [°]
47	2, 3, 4-(OCH ₃) ₃	3, 4, 5-(OCH ₃) ₃	3, 4, 5-トリメトキシスチリルスルホニル酢酸 及び 2, 3, 4-トリメトキシフェニルアニリン	(E)-3, 4, 5-トリメトキシスチリル -N-2, 3, 4-トリメトキシフェニル スルホンアミト [°]

40

【 0 1 5 9 】

【表 9】

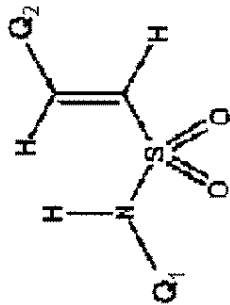


表 6

例	Q ₁	Q ₂	反応体	生成物
48	2-ベンゾチアゾリル	ベンタフルオルフェニル	塩化ベンタフルオルスチル-スルホニル及び2-アミノベンゾチアゾール	(E)-ベンタフルオルスチル-N-3-ベンゾチアゾリル-スルホニルアミド
49	2-ベンゾチアゾリル	2,4,6-トリメチルフェニル	塩化2,4,6-トリメチルスチル-スルホニル及び2-アミノベンゾチアゾール	(E)-2,4,6-トリメチルスチル-N-3-ベンゾチアゾリル-スルホニルアミド
50	2-チアゾリル	4-メチルフェニル	塩化4-メチルスチル-スルホニル及び2-アミノチアゾール	(E)-4-メチルスチル-N-3-2-チアゾリル-スルホニルアミド
51	3-インドリル	ベンタフルオルフェニル	3-インドリルアミノ-スルホニル酢酸及びベンタフルオルベンゾチアゾール	(E)-ベンタフルオルスチル-N-3-インドリル-スルホニルアミド
52	4-インドリル	2,4,6-トリメチルフェニル	4-インドリルアミノ-スルホニル酢酸及び2,4,6-トリメチルベンゾチアゾール	(E)-2,4,6-トリメチルスチル-N-4-インドリル-スルホニルアミド
53	5-インドリル	3-フルオル-4-メチルフェニル	5-インドリルアミノ-スルホニル酢酸及び3-フルオル-4-メチルベンゾチアゾール	(E)-3-フルオル-4-メチルスチル-N-5-インドリル-スルホニルアミド
54	3-イソチアゾリル	3-インドリル	3-イソチアゾリルアミノ-スルホニル酢酸及び3-インドリルカルボアルデヒド	(E)-N-3-イソチアゾリル-3-インドリル-スルホニルアミド
55	3-キノリニル	4-ヒンジニル	3-アミノキノリン及び塩化4-ヒンジニルエチルホルモニル	(E)-N-3-キノリニル-4-ヒンジニル-スルホニルアミド
56	3-(1,2,3-トリアゾリル)	ベンタフルオルフェニル	3-(1,2,3-トリアゾリル)アミノ-スルホニル酢酸及びベンタフルオルベンゾチアゾール	(E)-N-1,2,3-トリアゾリル-2,3,4,5,6-ペンタフルオルスチル-スルホニルアミド

【表 10】

例	Q ₁	Q ₂	反応体	生成物
57	2, 4, 6-トリメトキシフェニル	5-イント [°] リル	2, 4, 6-トリメトキシフェニルアミノスルホニル酢酸及び5-イント [°] リルカルボキシアルデヒド	(E)-N-2, 4, 6-トリメトキシフェニル-5-イント [°] リルエテンスルホニアミド
58	2-イミダゾイル	ペンタフルオルフェニル	2-イミダゾイルアミノスルホニル酢酸及びペンタフルオルペン [°] ズアルデヒド	(E)-N-2-イミダゾイル-2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオルスチレンスルホニアミド
59	5-イソチアゾイル	2-ヒ [°] リジン	5-アミノイソチアゾール及び塩化2-ヒ [°] リジンエテニルスルホニル	(E)-N-5-チアゾ [°] リル-2-ヒ [°] リジンエテンスルホニアミド
60	3-ヒ [°] ラゾ [°] リル	2, 4, 6-トリメトキシフェニル	3-ヒ [°] ラゾ [°] リルアミノスルホニル酢酸及び2, 4, 6-トリメトキシペン [°] ズアルデヒド	(E)-N-3-ヒ [°] ラゾ [°] リル-2, 4, 6-トリメトキシスチレンスルホニアミド
61	4-シアノ-3-ヒ [°] ラゾ [°] リル	ペンタフルオルフェニル	4-シアノ-3-ヒ [°] ラゾ [°] リルアミノスルホニル酢酸及びペンタフルオルペン [°] ズアルデヒド	(E)-N-4-シアノ-3-ヒ [°] ラゾ [°] リルペンタフルオルスチレンスルホニアミド
62	4-メトキシフェニル	3-キノリニル	4-メトキシフェニルアミノスルホニル酢酸及び3-キノリニルカルボキシアルデヒド	(E)-N-4-メトキシフェニル-3-キノリニルエテンスルホニアミド
63	3-フルオル-4-メトキシフェニル	5-イント [°] リル	3-フルオル-4-メトキシフェニルアミノスルホニル酢酸及び5-イント [°] リルカルボキシアルデヒド	(E)-N-3-フルオル-4-メトキシフェニル-5-イント [°] リルエテンスルホニアミド
64	2, 3, 4-トリメトキシフェニル	3-ヒ [°] ラゾ [°] リル	2, 3, 4-トリメトキシフェニルアミノスルホニル酢酸及び3-ヒ [°] ラゾ [°] -カルボキシアルデヒド	(E)-N-2, 3, 4-トリメトキシフェニル-3-ヒ [°] ラゾ [°] リルエテンスルホニアミド
65	4-ヒト [°] ロキシフェニル	4-ヒ [°] リジン	4-ヒト [°] ロキシアニリン及び塩化4-ヒ [°] リジンエテニルスルホニル	(E)-N-4-ヒト [°] ロキシフェニル-4-ヒ [°] リジンエテンスルホニアミド
66	ペンタフルオルフェニル	4-キノリニル	ペンタフルオルフェニルアミノスルホニル酢酸及び4-キノリニルカルボキシアルデヒド	(E)-N-ペンタフルオルフェニル-4-キノリニルエテンスルホニアミド
67	2, 4, 6-トリメトキシフェニル	2-イミダゾイル	2, 4, 6-トリメトキシフェニルアミノスルホニル酢酸及び2-イミダゾイルカルボキシアルデヒド	(E)-N-2, 4, 6-トリメトキシフェニル-2-イミダゾイルエテンスルホニアミド

例 6 8 : 腫瘍細胞系統に対する N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドの効果

正常な線維芽細胞及び腫瘍細胞に対する N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドの効果を、ラサム他により、Oncogene 12: 827 - 837 (1996) に記載された検定法によって決定した。正常な二倍体のヒト肺線維芽細胞 (H F L - 1) 又は腫瘍細胞 (前立腺、結腸直腸、乳房、グリア、膵臓、卵巣又は白血病) を 6 個のウェルを持つ皿においてウェル 35 mm² 当たり 1.0×10^5 個の細胞密度で平板培養した。24 時間後に、平板培養された細胞をジメチルスルホキシド (D M S O) に溶解した種々の濃度の N - (アリール) - 2 - アリールエテンスルホンアミドで処理した。96 時間後に、ウェルをトリプシン化し、次いで血球計を使用してトリパンブルー排除法により決定して生存能力のある細胞を計数することによって生存可能な細胞の総数を決定した。試験されたそれぞれの化合物 (例 1 ~ 17) は、30 μ モルの濃度で試験したときに、細胞の増殖を抑止させた。いくつかの化合物は、これよりも低い濃度で増殖を抑止した。ある種の化合物は、1 ~ 10 μ モルの濃度で細胞死を誘発させた。正常な H F L 細胞を同じ化合物により同じ濃度で処理した。正常な細胞は増殖の阻害を示したが、感知できるほどの細胞死ではなかった。

【 0 1 6 2 】

例 6 9 : G I ₅₀ の決定

(E) - 4 - メトキシスチリル - N - 4 - フルオルフェニルスルホンアミドのエストロゲン非応答性乳房細胞系統 B T - 2 0 に対する腫瘍増殖の抑止効果について薬量 - 応答曲線をプロットした (図 1)。G I ₅₀ (増殖抑止の 50 % 正味減少を生じさせる薬剤の濃度) は 10 μ M と決定された。これに対して、正常な線維芽細胞系統 H F L - 1 は、50 μ M の G I ₅₀ を示した。同じ態様で、表 7 にリストした細胞系統に対する (E) - 4 - メトキシスチリル - N - 4 - フルオルフェニルスルホンアミドの G I ₅₀ を決定した。

【 0 1 6 3 】

10

20

【表 11】

表7：種々の細胞系統に対する(E)-4-メトキシ
スチリル-N-4-フルオルフェニルスルホンアミ
ドの増殖抑止効果のGI₅₀

細胞系統	腫瘍タイプ	GI ₅₀ (μM)
DUI45	前立腺	10
PC-3	前立腺	20
LNCAP	前立腺	20
DLD-1	結腸－直腸	15
HCT-116	結腸－直腸	20
COLO-320	結腸－直腸	5
BT20	乳房	10
SK-br-3	乳房	30
U87	グリア芽腫	20
MIA-PaCa-2	膵臓	7
SK-ov-3	卵巣	15
CEM	白血病	30
HFL-1	正常な二倍体肺	50

また、(E)-4-メトキシスチリル-N-3-フルオル-4-メトキシフェニルスルホンアミドのGI₅₀を次の細胞系統：BT20、DUI45、H157及びDLD-1について決定した。それぞれの細胞系統についてのGI₅₀は、同じ細胞系統で(E)-4-メトキシスチリル-N-4-フルオルフェニルスルホンアミドについて決定されたGI₅₀と本質的に一致した。

【0164】

例70：腫瘍細胞におけるアポプトシスの誘発

以下の検定法は、腫瘍細胞に対する本発明の化合物のアポプトシス活性を証明する。

カスパーゼ及びICEファミリーのプロテアーゼは、アポプトシス中に活性化されるシステインプロテアーゼである(パテル他、FASEB、10:587-597、1996)。カスパーゼ3であるアポペイン及びその他の活性化されたプロテアーゼの標的であるポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の分解は、アポプトシスのための広く使用され且つ認められたマーカーである(ニコルソン他、Nature 376(6533):37-43、1995;リプケ他、J. Biol. Chemistry 271:1825、1996)。この検定法のために、エストロゲン受容体陰性乳癌であるBT-20細胞及び正常な肺線維芽細胞であるHFL-1細胞を20 μMの最終濃度での(E)-4-メトキシスチリル-N-4-フルオルフェニルスルホンアミドか又はジメチルスルホキシド(DMSO)の何れかにより96時間処理した。次いで、細胞をRIPA緩衝液中で溶解させ、それぞれの試料からの総細胞蛋白の100 μgを10%SDS-ポリアクリルアミドゲル上で分割した。次いで、蛋白をPROTRAN紙(S/S)上にウェスタンブロットし、次いで紙をPARPに特異的な抗体(ペーリンガー・マンハイム社)により精査した。この抗体は、116 kDaの全長PARPと83 kDaの分解産物の双方を認識する。図2に記載する結果は、被検化合物による96時間の処理が、正常な細胞系統ではなくて、処理された乳癌細胞系統においてカスパーゼを特異的に活性化させ

たことを示す。ウエスタンブロットは、被検化合物で処理された B T - 2 0 細胞のみが 8 3 k D a の P A R P 分解産物の存在を有することを明示している。類似の態様で処理した H F L - 1 細胞は、全長 P A R P の分解を示さなかった。同じ時間で D M S O により処理された B T - 2 0 細胞も、アポトシス経路の活性化を有しなかった。これらの結果は、本発明の化合物が、アポトシスのための分子マーカーであるシステインカスパーゼの活性化により示されるように、アポトシス経路を活性化させることによって癌細胞を選択的に死滅させることを示している。腫瘍形成性でない細胞はアポトシスを受けないが、腫瘍細胞の死滅に必要な濃度よりも有意に高い濃度で増殖が停止するようになった。

【 0 1 6 5 】

例 7 1 : 培養された正常な細胞に対する N - アリール - 2 - アリールエテンスルホンアミ
ドの放射線防護効果

10

(a) スチリル - N - フェニルスルホンアミド、(b) 4 - メトキシスチリル - N - フルオルフェニルスルホンアミド、(c) スチリル - N - メチル - N - フェニルスルホンアミド及び(d) 4 - メトキシスチリル - N - 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニルスルホンアミドの放射線防護効果を培養された正常な細胞について以下のように評価した。

正常な二倍体の肺線維芽細胞である H F L - 1 細胞を 2 4 個のウエルの皿において、1 0 % 胎生ウシ血清及び抗生物質を入れた D M E M 中で、1 0 m m ² 当たり 3 0 0 0 個の細胞密度で平板培養した。2 4 時間後に、細胞に被検化合物を、溶媒として D M S O を使用して、2 . 5 μ M 及び 1 0 . 0 μ M の選択された濃度で添加した。対照例細胞を D M S O 単独で処理した。細胞を被検化合物又は D M S O に 2 4 時間曝露した。

20

次いで、線源として ¹³⁷セシウムを備えた J . L . S h e p h e r d M a r k I 、モデル 3 0 - 1 照射器を使用して、細胞に 1 0 G y (グレー) の電離放射線 (I R) を照射した。照射後に、被検細胞及び対照例細胞上の培地を取り除き、被検化合物又は D M S O を含まない新しい増殖培地で置き替えた。照射された細胞を 9 6 時間インキュベーションし、次いで二つのウェルをチロシンで処理し、1 0 0 m m ² の組織培養皿で平板培養した。平板培養した細胞を普通の条件下に、新しい培地を 1 回交換して、2 週間成長させた。それぞれの 1 0 0 m m ² の培地皿からコロニーの数 (これは、生存している細胞の数を表わす。) を後記のように染色することによって決定した。

個々の防護された細胞のクローン性成長から得られたコロニーを可視化し且つ計数するために、培地を取出し、プレート室温の燐酸塩緩衝塩水により 1 回洗浄した。細胞を 1 : 1 0 の希釈変性 G e i m a s a 染色用溶液 (シグマ社) で 2 0 分間染色させた。染色を取除き、プレートを水道水で洗浄した。プレートを風乾し、それぞれのプレートからのコロニーの数を計数し、二つのプレートからの平均を決定した。それぞれの化合物は、試験した濃度で 4 倍から 6 倍の放射線防護活性を与えた。防護の倍数は、試験プレートからのコロニーの平均数を対照例プレート上で計数されたコロニーの平均数で割ることによって決定した。

30

【 0 1 6 6 】

例 7 2 : N - アリール - 2 - アリールエテンスルホンアミドを使用する予備処理による、マウスの放射線毒性からの防護

生後 1 0 ~ 1 2 週間の C 5 7 ブラックマウス (T a c o n i c) をそれぞれ 1 2 匹の処理グループに分け、D M S O に溶解した 2 0 0 μ g の N - アリール - 2 - アリールエテンスルホンアミドの腹腔内注射を受ける (2 0 g のマウスを基準にして 1 0 m g / K g の薬量) 。注射は、8 G y の線による照射の 1 8 時間及び 6 時間前に与える。動物 1 0 匹の対照例グループは 8 G y の線のみを受ける。対照例グループ及び実験グループの死亡率を照射して 4 0 日後に評価する。

40

【 0 1 6 7 】

例 7 3 : マウスに放射線被曝後に与えたときの N - アリール - 2 - アリールエテンスルホンアミドの放射線防護効果

生後 1 0 ~ 1 2 週間の C 5 7 B 6 / J マウス (T a c o n i c) をそれぞれ 1 0 匹の処理グループ及び一対照例グループに分ける。それぞれの処理グループは、8 G y の線に

50

よる照射の15分後に、DMSOに溶解した200 μ gのN-アリール-2-アリールエテンスルホンアミドの腹腔内注射を受ける(20gのマウスを基準にして10mg/kgの薬量)。対照例グループは8Gyの線のみを受ける。対照例グループ及び処理グループの死亡率を照射して40日後に評価する。

【0168】

例74：N-アリール-2-アリールエテンスルホンアミドで予備処理した後の、正常な及び悪性の造血性先祖細胞の増殖に対する電離放射線被曝の効果

N-アリール-2-アリールエテンスルホンアミドにより予備処理された正常な造血性先祖細胞及び悪性の造血性先祖細胞に対する電離放射線の効果、照射後の予備処理された細胞のクロニング効率及び発育を評価することによって研究する。

造血性先祖細胞を得るために、ヒト骨髓細胞(BMC)又は末梢血液細胞(PB)を正常な健康人から、或いは急性又は慢性の骨髓性白血病(AML、CML)のボランティアから、フィコル・ハイパック密度勾配遠心分離によって取得し、免疫磁性ビーズ(ダイナル社、オスロ、ノールウエー)によりCD34⁺細胞を陽性として選択することによって造血性先祖細胞について部分的に富化させる。CD34⁺細胞を補給されたアルファ培地に懸濁させ、マウス抗HPCA-1抗体と共に、1:20の希釈度で、チューブを穏やかに逆転させながら、4で45分間インキュベーションする。補給されたアルファ培地中で細胞を3回洗浄し、次いでヤギ抗マウスIgG₁のFcフラグメントを塗布したビーズと共にインキュベーションする(75 μ lの免疫ビーズ/10⁷個のCD34⁺細胞)。45分間インキュベーション(4)した後、ビーズに付着した細胞を、製造者の指示通り

にして、磁性粒子濃縮器を使用して陽性として選択する。
2 \times 10⁴個のCD34⁺を、5mlのポリプロピレンチューブ(フィッシャーサイエンティフィック社、ピッツバーグ、PA)において、2%のヒトAB血清及び10mMのヘパス緩衝液を含有する総容積が0.4mlのアイスコブの変性ジュルベッコの培地(IMDM)中でインキュベーションする。N-アリール-2-アリールエテンスルホンアミド、例えばスチリル-N-フェニルスルホンアミド、4-メトキシスチリル-N-フルオルフェニルスルホンアミド、スチリル-N-メチル-N-フェニルスルホンアミド又は4-メトキシスチリル-N-2,4,6-トリメトキシフェニルスルホンアミドを三つの濃度(2.5 μ M、5.0 μ M及び10.0 μ M)でDMSOに溶解したものを別個に細胞に添加する。対照例細胞はDMSOのみを受けた。細胞を20~24時間インキュベーションし、5Gy又は10Gyの電離放射線で照射する。照射直後に、培地を取出し、被検化合物又はDMSOを含まない新しい培地で取り替える。照射して24時間後に、血漿クロット又はメチルセルロース培地で平板培養するために処理用細胞及び対照例細胞を調製する。細胞(皿当たり1 \times 10⁴個のCD34⁺細胞)は培養前に洗浄しなかった。

処理された造血性先祖細胞のクロニング効率及び発育の評価を、ゲビルツ他によりScience、242、1303-1306(1988)に報告されたようにして実質的に行なった(その開示は参照することによってここに含める。)。

【0169】

例75：N-アリール-2-アリールエテンスルホンアミドで予備処理した後の電離放射線による骨髓のパージ

手術室において一般的な麻酔の下で患者の腸骨から、標準的な技術を使用して、骨髓を採取する。ヘパリン処理した注射器中に多数回吸引する。患者が体重kg当たり約4 \times 10⁸ ~ 8 \times 10⁸個の処理骨髓細胞を受けることができるほどに十分な骨髓を引き出す。しかして、約750 ~ 1000mlの骨髓が取り出された。吸引された骨髓を直ちに輸送用媒質(媒質100ml当たり10,000単位の保存剤不含ヘパリンを含有する。TC-199、ギブコ社、グランドアイスラド、NY、)中に移す。吸引された骨髓を三つの順次に細くなるメッシュに通してろ過して、細胞凝集物、破片及び骨粒子を含まない細胞懸濁液を得る。次いで、ろ過した骨髓を更に自動細胞分離器(例えば、Cobe2991細胞プロセッサ)中で処理する。これは、“パフィーコート”生成物(即ち、赤血球や血小板を含まない白血球)を調製させる。次いで、パフィーコート調製物を、更に処理及

び貯蔵のために、輸送用パックに入れる。これは、標準的操作手順を使用して、パージを実施するまで液体窒素中に貯蔵することができる。別法として、パージを直ちに実施し、次いでパージされた骨髄をこれが移植の準備ができるまで液体窒素中に冷凍貯蔵することができる。

パージ操作は、以下のように実施される。パフィーコート調製物中の細胞を、約20%の自己血漿を含有するTC-199中で 2×10^7 個/mlの細胞濃度に調節する。N-アリール-2-アリールエテンスルホンアミド、例えば、2.5~10 μ モルのスチリル-N-フェニルスルホンアミド、4-メトキシスチリル-N-フルオルフェニルスルホンアミド、スチリル-N-メチル-N-フェニルスルホンアミド又は4-メトキシスチリル-N-2,4,6-トリメトキシフェニルスルホンアミドをDMSOに溶解したものを、細胞懸濁液を含有する輸送用パックに添加し、穏やかに振盪しながら37℃の水浴で20~24時間インキュベーションする。次いで、輸送用パックを5~10 Gyの電離放射線に曝す。組換えヒト造血性先祖細胞成長因子、例えばrHIL-3又はrHGM-CSFを懸濁液に添加して造血性新生物の増殖を刺激させ、これによってそれらの電離放射線に対する感受性を増大させることができる。

10

次いで、細胞を液体窒素中で冷凍するか又は約20%の自己血漿を含有するTC-199中で4℃で一度洗浄することができる。次いで、洗浄された細胞を患者に注入する。この場合に、どこでもできるだけ無菌状態で作業し且つ全ての時間に細心の無菌技術を維持するように注意せねばならない。

【0170】

20

上で引用した全ての参照文献は参照するによりここに含めるものとする。本発明は、その精神又は本質的な属性から離れることなく、その他の特別の形態で具体化でき、従って本発明の範囲の表示としては、前記の明細書の記載よりも請求の範囲を参照されるべきである。

【産業上の利用可能性】

【0171】

本発明のN-(アリール)-2-アリールエテンスルホンアミド及びそれらの製薬上許容できる塩類は、癌及びその他の増殖性疾患の治療に使用でき、また電離放射線被曝を受けた又はこれを受ける恐れのある場合において、電離放射線被曝の細胞毒性的及び遺伝子的な効果から正常な細胞及び組織を防護することができる。

30

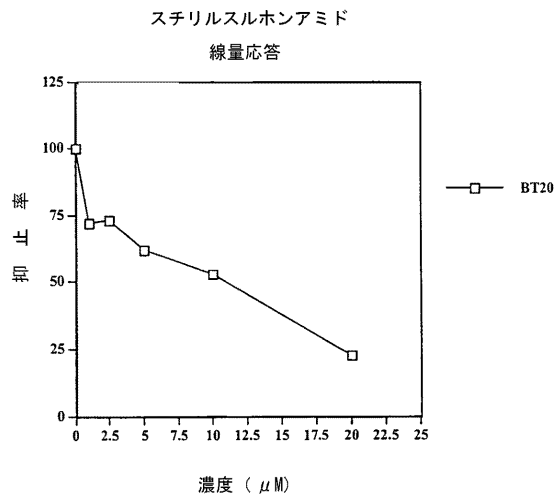
【図面の簡単な説明】

【0172】

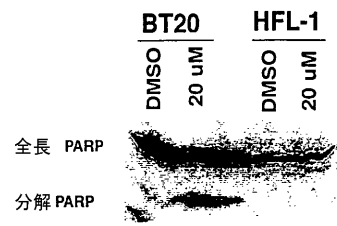
【図1】乳房腫瘍細胞系統BT20に対する(E)-4-メトキシスチリル-N-フルオルフェニルスルホンアミドの増殖抑制効果を濃度の関数としてプロットしたグラフである。

【図2】(E)-4-メトキシスチリル-N-フルオルフェニルスルホンアミド又はビヒクル(DMSO)によって処理され且つ全長ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)と分解PARPの双方を認識する抗体によって突き止められたBT20細胞及び正常なヒト肺線維芽細胞(HFL-1)のウエスタン法プロットである。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/422 (2006.01)		A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/423 (2006.01)		A 6 1 K 31/423
A 6 1 K 31/426 (2006.01)		A 6 1 K 31/426
A 6 1 K 31/428 (2006.01)		A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)		A 6 1 K 31/4409
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)		A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/47 (2006.01)		A 6 1 K 31/47
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)		A 6 1 K 31/4709
A 6 1 P 7/00 (2006.01)		A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 17/02 (2006.01)		A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 19/08 (2006.01)		A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 39/00 (2006.01)		A 6 1 P 39/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 0 5

(73)特許権者 503310512

オンコノバ セラピューティクス インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 1 8 9 4 0 , ニュータウン , フェザント ラン 3 7 5

(74)代理人 110000523

アクシス国際特許業務法人

(74)代理人 100067817

弁理士 倉内 基弘

(72)発明者 イー・ブレムクマル レディー

アメリカ合衆国 1 9 0 8 5 ペンシルベニア、ピラノーバ、アタパリー ロード 5 4 7

(72)発明者 エム・ヴィ・ラマナ レディー

アメリカ合衆国 1 9 0 8 2 - 5 4 2 9 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 9 2 1

(72)発明者 スタンリー シー・ベル

アメリカ合衆国 1 9 0 7 2 ペンシルベニア、ナーバース、ブレイバーン レイン 7 3 2

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 米国特許第 0 4 0 3 5 4 2 1 (U S , A)

西独国特許出願公開第 0 2 1 1 8 4 9 3 (D E , A)

特開平 0 6 - 2 1 1 7 7 7 (J P , A)

特開平 0 4 - 2 3 4 3 5 3 (J P , A)

国際公開第 9 8 / 0 5 4 1 3 1 (W O , A 1)

Chimica Acta Turcica , 1 9 9 6 年 , 24(1) , p.7-10

Synthesis , 1 9 7 5 年 , (5) , p.321-322

Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig) , 1 9 6 6 年 , 33(3-4) , p.215-224

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)