

第 4 8 号

出典：鎌状赤血球症のためのトリアリールメタン化合物

国際公開番号：WO 9 7 / 3 4 5 8 9
(部分抜粋)

- ・ 出願人：プレジデント・アンド・フェロウズ・オブ・ハーバード・カレッジ
- ・ 出願人：他 2 名

- ・ 発明者：1 4 名

7 頁：イミダゾール、ニトロイミダゾール

1 6 頁：4 1 . 皮膚科学的疾患又はカポジ肉腫であり、前記投与が**経皮的**である方法。

1 5 頁：4 2 . 皮膚科学的疾患が、**ケロイド**、肥厚性の傷跡、**脂漏性皮膚病**、乳頭腫ウイルス感染、**湿疹**及び光線性角化症よりなる群から選択される方法。

(書誌+要約+請求の範囲)

- (19)【発行国】日本国特許庁(JP)
(12)【公報種別】公表特許公報(A)
(11)【公表番号】特表2001-521485(P2001-521485A)
(43)【公表日】平成13年11月6日(2001. 11. 6)
(54)【発明の名称】鎌状赤血球症のためのトリアリールメタン化合物
(51)【国際特許分類第7版】

C07C 15/16
A61K 31/015
31/02
31/045
31/11
31/135
31/165
31/19
31/195
31/215
31/275
31/34
31/40
31/44
31/4453
A61P 35/00
43/00
C07C 25/18
33/24
33/28
33/34
33/46
39/15
43/164
43/225
43/23

47/23
47/24
49/163
49/215
57/46
57/58
69/616
69/65
69/76
211/27
211/54
215/68
229/14
233/11
239/20
255/33
255/35
259/06
321/10
C07D207/26
213/06
213/30
295/14
307/33
C07F 7/08

7/10
7/30
9/535

【FI】

C07C	15/16	
A61K	31/015	
	31/02	
	31/045	
	31/11	
	31/135	
	31/165	
	31/19	
	31/195	
	31/215	
	31/275	
	31/34	
	31/40	
	31/44	
	31/4453	
A61P	35/00	
	43/00	
C07C	25/18	
	33/24	
	33/28	
	33/34	A
	33/46	
	39/15	
	43/164	
	43/225	C
	43/23	D
		C
	47/23	
	47/24	
	49/163	
	49/215	
	57/46	
	57/58	
	69/616	
	69/65	
	69/76	A
	211/27	
	211/54	
	215/68	
	229/14	
	233/11	
	239/20	
	255/33	
	255/35	
	259/06	
	321/10	
C07D	207/26	
	213/06	
	213/30	
	295/14	Z
C07F	7/08	C
		R
	7/10	J
	7/30	B
	9/535	
C07D	307/32	G

【審査請求】未請求

【予備審査請求】有

【全頁数】109

(21)【出願番号】特願平9-533721

(86)(22)【出願日】平成9年3月19日(1997. 3. 19)

(85)【翻訳文提出日】平成10年9月21日(1998. 9. 21)

(86)【国際出願番号】PCT/US97/04551

(87)【国際公開番号】WO97/34589

(87)【国際公開日】平成9年9月25日(1997. 9. 25)

(31)【優先権主張番号】08/618, 759

(32)【優先日】平成8年3月20日(1996. 3. 20)

(33)【優先権主張国】米国(US)

(31)【優先権主張番号】08/618, 760

(32)【優先日】平成8年3月20日(1996. 3. 20)

(33)【優先権主張国】米国(US)

(31)【優先権主張番号】08/618, 762

(32)【優先日】平成8年3月20日(1996. 3. 20)

(33)【優先権主張国】米国(US)

(31)【優先権主張番号】08/618, 952

(32)【優先日】平成8年3月20日(1996. 3. 20)

(33)【優先権主張国】米国(US)

(81)【指定国】EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, S E), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, L K, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, YU

(71)【出願人】

【氏名又は名称】プレジデント・アンド・フェロウズ・オブ・ハーバード・カレッジ

【住所又は居所】アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02138、ケンブリッジ、マウント・オーバーン・ストリート 124

(71)【出願人】

【氏名又は名称】チルドレンズ・メディカル・センター・コーポレーション

【住所又は居所】アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02115、ケンブリッジ、シャタック・ストリート 55

(71)【出願人】

【氏名又は名称】ヌケム・ファーマスーティカルズ・インコーポレーテッド

【住所又は居所】カナダ国、エル3アール・5ジェイ2、オンタリオ、マークハム・スイート 215、ウッドバイン・アベニュー 7100

(72)【発明者】

【氏名】ブラグナラ、カーロ

【住所又は居所】アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02161、ニュートン・ハイランズ、アバディーン・ストリート 33

(72)【発明者】

【氏名】ハルペリン、ジョゼ

【住所又は居所】アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02146、ブルックリン、ビーコン・ストリート 143 3

(72)【発明者】

【氏名】ペロット、エミール・エム・ジュニア

【住所又は居所】アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 01915、ベヴァリー、ヨーク・テラス 4

(72)【発明者】

【氏名】フロイモウッツ、マーク

【住所又は居所】アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02159、ニュートン・センター、イー・ボーン・ロード 90

(72)【発明者】

【氏名】ランバーディ、リチャード・ジェイ

【住所又は居所】アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02154、ウォルタム、モートン・ストリート 43

(72)【発明者】

【氏名】クリフォード、ジョン・ジェイ

【住所又は居所】アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 01730、ベッドフォード、ロバーツ・ドライブ 38

(72)【発明者】

【氏名】ガオ、イングーデュオ

【住所又は居所】アメリカ合衆国、ニュージャージー州 08830、アイセリン、シェリル・ドライブ 1112

(72)【発明者】

【氏名】ハイダー、リーム・エム

【住所又は居所】アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02148、マルデン、ナナパッシェメント・アベニュー 35、アパートメント・ナンバー 3

(72)【発明者】

【氏名】ケレハー、ユージェネ・ダブリュ

【住所又は居所】アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02114、ソマービル、22 マックオーサー・ストリート・ナンバー 4

(72)【発明者】

【氏名】ケー、ファルグニ・エム

【住所又は居所】アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 01824、ケルムスフォード、82 ブリック・キルン・ロード・ナンバー 8—303

(72)【発明者】

【氏名】モウサ、アデル・エム

【住所又は居所】アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 01803、バーリントン、ニューブリッジ・アベニュー 34

(72)【発明者】

【氏名】サケデヴァ、イエッシュ・ピー

【住所又は居所】アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 01742、コンコード、ヘイワード・ミル・ロード 32 4

(72)【発明者】

【氏名】サン、ミングア

【住所又は居所】アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02139、ケンブリッジ、ヴァッサー・ストリート 2 90、ウエストゲート・アパートメンツ・ナンバー イー—6

(72)【発明者】

【氏名】タフト、ヘザー・エヌ

【住所又は居所】アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 01460、リトルトン、ウィットコーム・アベニュー 171

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】鈴江 武彦（外4名）

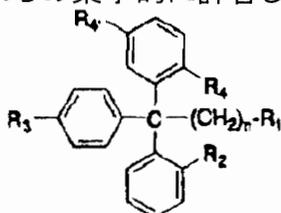
(57)【要約】

本発明は、鎌状赤血球症及び望まない又は異常な細胞増殖により特徴づけられる疾患に効き目のある医薬として有用な化学化合物の群を提供する。活性化合物は、置換されたトリアリールメタン化合物又はこれらの類似体であって、1以上のアリール基がヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル基で置換され、及び／又は四級炭素原子がSi、Ge、N又はPのような異なった原子で置換されるものである。該化合物は、哺乳類細胞の増殖を阻害し、赤血球のガルドスチャンネルを阻害し、鎌状赤血球の脱水を減少し、及び／又は赤血球の鎌状化又は変形の発生を遅らせる。

【特許請求の範囲】

1. 下式を有する化合物又はこれらの薬学的に許容しうる塩又は水和物

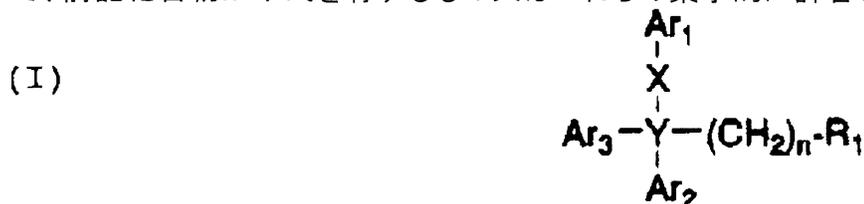
(A)



但し、nは0、1、2、3又は4である。

R₁は—H、—OR、—SR、—CN、—C(O)R、—C(S)R、—C(O)OR、—C(S)OR、—C(O)SR、—C(S)SR、—C(O)

8. 薬学的に許容しうる賦形剤、担体又は希釈剤と混合して化合物を含有する薬学的組成物であつて、前記化合物が下式を有するもの又はこれらの薬学的に許容しうる塩又は水和物である組成物。



但し、nは0、1、2、3又は4である。

Xは存在せず、(C₁–C₃)アルキル、(C₁–C₃)アルケニル、又は(C₁–C₃)アルキニルである。

YはC、N、P、Si又はGeである。

R₁は存在せず、-ハロ、-R、-OR、-SR、-NR₂、-ONR₂、-NO₂、-CN、-C(O)R、-C(S)R、-C(O)OR、-C(S)OR、-C(O)SR、-C(S)SR、-C(O)NR₂、-C(S)NR₂、-C(O)NR(OR)、-C(S)NR(OR)、-C(O)NR(SR)、C(S)NR(SR)、-CH(CN)₂、-CH[C(O)R]₂、-CH[C(S)R]₂、-CH[C(O)OR]₂、-CH[C(S)OR]₂、-CH[C(O)SR]₂、-CH[C(S)SR]₂又はアリールである。

Ar₁はアリール、置換アリール、イミダゾール、ニトロイミダゾール及び**トリアゾール**以外のヘテロアリール、イミダゾリウム、ニトロイミダゾリウム及び**トリアゾリウム**以外のヘテロアリールリウム、(C₅–C₈)シクロアルキル又は(C₅–C₈)ヘテロシクロアルキルである。

Ar₂はアリール又は置換アリールである。

Ar₃はアリール、置換アリール、ビアリール又はイミダゾール、ニトロイミダゾール及び**トリアゾール**以外のヘテロアリールである。

各Rは、-H、(C₁–C₆)アルキル、置換(C₁–C₆)アルキル、(C₁–C₆)アルケニル、置換(C₁–C₆)アルケニル、(C₁–C₆)アルキニル、置換(C₁–C₆)アルキニル、及び(C₁–C₆)アルコキシよりなる群から独立に選択される。

アリール置換基は、-ハロ、トリハロメチル、-R、-R'、-OR'、-SR'、-NR'₂、-NO₂、-CN、-C(O)R'、-C(S)R'、-C(O)OR'、-C(S)OR'、-C(O)SR'及び-C(S)SR'よりなる群から各々独立に選択される。

アルキル、アルケニル及びアルキニル置換基は、-ハロ、-R'、-OR'、-SR'、-NR'₃、-NO₂、-CN、-C(O)R'、-C(S)R'、-C(O)OR'、-C(S)OR'、-C(O)SR'、-C(S)SR'、アリール、γ-ブチロラクチニル、ピロリジニル及びスクシニクアンハイドリジル(succinic anhydridyl)よりなる群から各々独立に選択される。及び各R'は-H、(C₁–C₆)アルキル、(C₁–C₆)アルケニル及び(C₁–C₆)アルキニルよりなる群から独立に選択される。

但し、該化合物は1-(2-クロロフェニル)-1,1-ジフェニルメタノール、1-(2-クロロフェニル)-1,1-ジフェニルメタン又は1-(2-クロロフェニル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-フェニルメタン以外である。

9. 請求の範囲第8項に記載の薬学的組成物であつて、置換基が以下のものである組成物。

nが1、2、3又は4である。

Xが存在せず又は-C≡C-である。

YがC、N、P、Si又はGeである。

R₁が存在せず、-F、-Cl、-Br、-R、-OR、-SR、-NR₂、-ONR₂、-NO₂、-CN、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)NR(OR)、-CH[C(O)OR]₂、又はシクロペンタ-2,4-ジエン-1-イリデンである。

Ar₁がフェニル、置換フェニル、イミダゾール、ニトロイミダゾール及び**トリアゾール**以外のヘテロアリール、シクロヘキシル、ピペリジル、又はピリジニウムである。

Ar₂がフェニル又は置換フェニルである。

Ar₃がフェニル、置換フェニル、ビフェニル、ナフチル又はピリジルである。

Rは-H、(C₁–C₃)アルキル、置換(C₁–C₃)アルキル、(C₁–C₃)アルケニル、置換(C₁–C₃)アル

アリール置換基は、-ハロ、トリハロメチル、-R、-R'、-OR'、-SR'、-NR'₂、-NO₂、-CN、-C(O)R'、-C(S)R'、-C(O)OR'、-C(S)OR'、-C(O)SR' 及び -C(S)

SR' よりなる群から各々独立に選択される。

アルキル、アルケニル及びアルキニル置換基は、-ハロ、-R'、-OR'、-SR'、-NR'₂、-NO₂、-CN、-C(O)R'、-C(S)

R'、-C(O)OR'、-C(S)OR'、-C(O)SR'、-C(S)SR'、アリール、γ-ブチロラクチニル、ピロリジニル及びスクシニクアンハイドリジル (succinic anhydridyl) よりなる群から各々独立に選択される。及び各R' は-H、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルケニル及び(C₁-C₆)アルキニルよりなる群から独立に選択される。

但し、該化合物は1-(2-クロロフェニル)-1,1-ジフェニルメタノール、1-(2-クロロフェニル)-1,1-ジフェニルメタン又は1-(2-クロロフェニル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-フェニルメタン以外である。

37. 請求の範囲第36項に記載の方法であって、前記化合物が、化合物13、14、15、16、18、19、21、26、27、28、30、31、36、38、40、41、42、43、45、46、47、48、49、50、52、54、59、61、65、67、68、70、71、72、73、79、82、83、84、86、89及び90よりなる群から選択される方法。

38. 請求の範囲第37項に記載の方法であって、前記化合物が、化合物16、28、30、36、43、45、47、48、49、50、54及び84よりなる群から選択される方法。

39. 請求の範囲第36項に記載の方法であって、前記異常な細胞増殖により特徴づけられる疾患が癌、血管増殖性疾患、繊維性疾患又は動脈硬化性症状である方法。

40. 請求の範囲第39項に記載の方法であって、前記化合物の前記投与が経口、非経口又は静脈内による方法。

41. 請求の範囲第36項に記載の方法であって、前記異常な細胞増殖により特徴づけられる疾患が、皮膚科学的疾患又はカポジ肉腫であり、前記投与が経皮的である方法。

42. 請求の範囲第41項に記載の方法であって、前記皮膚科学的疾患が、ケロイド、肥厚性の傷跡、脂漏性皮膚病、乳頭腫ウイルス感染、湿疹及び光線性角化症よりなる群から選択される方法。