

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成19年6月21日(2007.6.21)

【公表番号】特表2007-511203(P2007-511203A)

【公表日】平成19年5月10日(2007.5.10)

【年通号数】公開・登録公報2007-017

【出願番号】特願2006-533211(P2006-533211)

【国際特許分類】

C 12 Q	1/02	(2006.01)
C 07 C	275/36	(2006.01)
A 61 K	31/4409	(2006.01)
A 61 K	31/17	(2006.01)
A 61 K	31/4035	(2006.01)
A 61 K	31/44	(2006.01)
A 61 K	31/5377	(2006.01)
A 61 K	31/4406	(2006.01)
A 61 K	31/495	(2006.01)
A 61 K	31/5375	(2006.01)
A 61 K	31/496	(2006.01)
A 61 K	31/18	(2006.01)
A 61 K	31/216	(2006.01)
A 61 K	31/4453	(2006.01)
A 61 K	31/341	(2006.01)
A 61 K	31/40	(2006.01)
A 61 K	31/695	(2006.01)
A 61 K	31/4439	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	19/02	(2006.01)
A 61 P	27/02	(2006.01)
A 61 P	17/06	(2006.01)
A 61 P	13/12	(2006.01)
A 61 P	11/06	(2006.01)
A 61 P	11/00	(2006.01)
A 61 P	9/10	(2006.01)
A 61 P	37/06	(2006.01)
A 61 P	35/04	(2006.01)
A 61 P	35/02	(2006.01)
A 61 P	9/08	(2006.01)
A 61 P	17/00	(2006.01)
A 61 P	37/02	(2006.01)
A 61 P	7/00	(2006.01)
A 61 P	7/06	(2006.01)
A 61 P	37/04	(2006.01)
A 61 P	31/18	(2006.01)
A 61 P	17/02	(2006.01)
A 61 P	1/16	(2006.01)
A 61 P	3/10	(2006.01)

A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	33/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	39/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/16	(2006.01)
A 6 1 P	13/10	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/22	(2006.01)
A 6 1 P	33/02	(2006.01)
A 6 1 P	13/08	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
C 0 7 F	7/18	(2006.01)
C 0 7 D	213/81	(2006.01)
C 0 7 D	209/48	(2006.01)
C 0 7 D	209/46	(2006.01)
C 0 7 D	213/75	(2006.01)
C 0 7 D	213/82	(2006.01)
C 0 7 D	295/16	(2006.01)
C 0 7 D	295/12	(2006.01)
C 0 7 D	213/74	(2006.01)
C 0 7 D	213/79	(2006.01)
C 0 7 D	307/14	(2006.01)
C 0 7 D	207/09	(2006.01)
C 0 7 D	401/12	(2006.01)

【 F I 】

C 1 2 Q	1/02
C 0 7 C	275/36
A 6 1 K	31/4409
A 6 1 K	31/17
A 6 1 K	31/4035
A 6 1 K	31/44
A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/4406
A 6 1 K	31/495
A 6 1 K	31/5375
A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/18
A 6 1 K	31/216

A 6 1 K 31/4453
A 6 1 K 31/341
A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/695
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 P 43/00 1 2 3
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 35/04
A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 9/08
A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 37/04
A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 19/00
A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 33/06
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 43/00
A 6 1 P 39/02
A 6 1 P 31/06
A 6 1 P 31/16
A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 5/14
A 6 1 P 1/02

A 6 1 P	31/22
A 6 1 P	33/02
A 6 1 P	13/08
G 0 1 N	33/50
G 0 1 N	33/15
C 0 7 F	7/18
C 0 7 D	213/81
C 0 7 D	209/48
C 0 7 D	209/46
C 0 7 D	213/75
C 0 7 D	213/82
C 0 7 D	295/16
C 0 7 D	295/12
C 0 7 D	213/74
C 0 7 D	213/79
C 0 7 D	307/14
C 0 7 D	207/09
C 0 7 D	401/12

【手続補正書】

【提出日】平成19年4月26日(2007.4.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式Iの化合物で処置された対象から得られたサンプル中のR a f , V E G F R - 2 , V E G F R - 3 , p 3 8 , P D G F R - および / または F 1 t - 3 の発現または活性を測定することによる、哺乳類対象の病気またはそれから誘導される細胞の処置において式Iの化合物の有効性をインビトロで評価する方法：

B - N H - C (O) - N H - L - M - L ' - (Q) _{1 - 3} (I)

式中、Bは、次の(i)ないし(iv)よりなる群から選ばれる。

(i) 任意にR¹ , O R¹ , N R¹ R² , S (O)_q R¹ , S O₂ N R¹ R² , N R¹ S O₂ R² , C (O) R¹ , C (O) O R¹ , C (O) N R¹ R² , N R¹ C (O) R² , N R¹ C (O) O R² , ハロゲン、シアノおよびニトロよりなる群から独立に選ばれた1～3の置換基で置換されたフェニル；

(ii) 任意にR¹ , O R¹ , N R¹ R² , S (O)_q R¹ , S O₂ N R¹ R² , N R¹ S O₂ R² , C (O) R¹ , C (O) O R¹ , C (O) N R¹ R² , N R¹ C (O) R² , N R¹ C (O) O R² , ハロゲン、シアノおよびニトロよりなる群から独立に選ばれた1～3の置換基で置換されたナフチル；

(iii) 任意にR¹ , O R¹ , N R¹ R² , S (O)_q R¹ , S O₂ N R¹ R² , N R¹ S O₂ R² , C (O) R¹ , C (O) O R¹ , C (O) N R¹ R² , N R¹ C (O) R² , N R¹ C (O) O R² , ハロゲン、シアノおよびニトロよりなる群から独立に選ばれた1～3の置換基で置換された、O , NおよびSよりなる群から独立に選ばれた1～3のヘテロ原子を持っている5および6員単環ヘテロアリール基；および

(iv) 8ないし10員の2環ヘテロアリール基であって、第1の環は式IのN Hへ結合し、そしてO , NおよびSよりなる群から独立に選ばれた1～3のヘテロ原子を含み、第2の環は3ないし4個の炭素原子を使用して第1の環へ縮合している2環ヘテロアリール

である。この2環ヘテロアリール基は任意にR¹, OR¹, NR¹R², S(O)_qR¹, SO₂NR¹R², NR¹SO₂R², C(O)R¹, C(O)OR¹, C(O)NR¹R², NR¹C(O)R², NR¹C(O)OR², ハロゲン、シアノおよびニトロよりなる群から独立に選ばれた1~3の置換基で置換されている。

Lは次の(i)ないし(iv)よりなる群から選ばれる。

(i) 任意にC₁-C₅直鎖もしくは分岐アルキル、C₁-C₅直鎖もしくは分岐ハロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、C₁-C₃アルキルアミノ、C₁-C₆ジアルキルアミノ、ハロゲン、シアノおよびニトロよりなる群から独立に選ばれた1~3の置換基で置換されたフェニル；

(ii) 任意にC₁-C₅直鎖もしくは分岐アルキル、C₁-C₅直鎖もしくは分岐ハロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、C₁-C₃アルキルアミノ、C₁-C₆ジアルキルアミノ、ハロゲン、シアノおよびニトロよりなる群から独立に選ばれた1~3の置換基で置換されたナフチル；

(iii) 任意にC₁-C₅直鎖もしくは分岐アルキル、C₁-C₅直鎖もしくは分岐ハロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、C₁-C₃アルキルアミノ、C₁-C₆ジアルキルアミノ、ハロゲン、シアノおよびニトロよりなる群から独立に選ばれた1~3の置換基で置換された、O, NおよびSよりなる群から独立に選ばれた1~3のヘテロ原子を有する5および6員单環ヘテロアリール基；

(iv) 任意にC₁-C₅直鎖もしくは分岐アルキル、C₁-C₅直鎖もしくは分岐ハロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、C₁-C₃アルキルアミノ、C₁-C₆ジアルキルアミノ、ハロゲン、シアノおよびニトロよりなる群から独立に選ばれた1~3の置換基で置換された、O, NおよびSよりなる群から独立に選ばれた1~3のヘテロ原子を有する8ないし10員の2環ヘテロアリール基。

Mは、

- (a) -(CH₂)_m-O-(CH₂)₁-、
- (b) -(CH₂)_m-(CH₂)₁-、
- (c) -(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)₁-、
- (d) -(CH₂)_m-NR³-(CH₂)₁-、
- (e) -(CH₂)_m-NR³C(O)-(CH₂)₁-、
- (f) -(CH₂)_m-S-(CH₂)₁-、
- (g) -(CH₂)_m-C(O)NR³-(CH₂)₁-、
- (h) -(CH₂)_m-CF₂-(CH₂)₁-、
- (i) -(CH₂)_m-CCl₂-(CH₂)₁-、
- (j) -(CH₂)_m-CHF-(CH₂)₁-、
- (k) -(CH₂)_m-CH(OH)-(CH₂)₁-、
- (l) -(CH₂)_m-C-C-(CH₂)₁-、
- (m) -(CH₂)_m-C=C-(CH₂)₁-、
- (n) mおよび1が0の場合の単結合、

よりなる群から選ばれ、ここで変数mおよび1は独立に0~4から選ばれた整数である。

L'は次の(i)ないし(viii)よりなる群から選ばれる。

(i) 任意にR¹, OR¹, NR¹R², S(O)_qR¹, SO₂NR¹R², NR¹SO₂R², C(O)R¹, C(O)OR¹, C(O)NR¹R², NR¹C(O)R², NR¹C(O)OR², ハロゲン、シアノおよびニトロよりなる群から独立に選ばれたQ以外の追加の1~2の置換基で置換されたフェニル；

(ii) 任意にR¹, OR¹, NR¹R², S(O)_qR¹, SO₂NR¹R², NR¹SO₂R², C(O)R¹, C(O)OR¹, C(O)NR¹R², NR¹C(O)R², NR¹C(O)OR², ハロゲン、シアノおよびニトロよりなる群から独立に選ばれたQ以外の追加の1~2の置換基で置換されたナフチル；

(iii) 任意にR¹, OR¹, NR¹R², S(O)_qR¹, SO₂NR¹R², NR¹

SO_2R^2 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$, ハロゲン、シアノ、ニトロおよびオキサイド(例えば=O, -O⁻または-OH)よりなる群から独立に選ばれたQ以外の追加の1~2の置換基で置換された、O, NおよびSよりなる群から独立に選ばれた1~3のヘテロ原子を持っている5および6員単環ヘテロアリール基;

(iv) 任意に R^1 , OR^1 , NR^1R^2 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^1$, $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$, ハロゲン、シアノ、ニトロおよびオキサイド(例えば=O, -O⁻または-OH)よりなる群から独立に選ばれたQ以外の追加の1~2の置換基で置換された、O, NおよびSよりなる群から独立に選ばれた1~3のヘテロ原子を持っている8ないし10員2環ヘテロアリール基;

(v) 任意に R^1 , OR^1 , NR^1R^2 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^1$, $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$, ハロゲン、シアノ、ニトロおよびオキサイド(例えば=O, -O⁻または-OH)よりなる群から独立に選ばれたQ以外の追加の1~2の置換基で置換された、飽和および部分的飽和 C_3 ~ C_6 単環炭素環基;

(vi) 任意に R^1 , OR^1 , NR^1R^2 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^1$, $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$, ハロゲン、シアノおよびニトロよりなる群から独立に選ばれたQ以外の追加の1~2の置換基で置換された飽和および部分的飽和 C_8 ~ C_{10} 2環炭素環基;

(vii) 任意に R^1 , OR^1 , NR^1R^2 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^1$, $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$, ハロゲン、シアノ、ニトロおよびオキサイド(例えば=O, -O⁻または-OH)よりなる群から独立に選ばれた1~3の置換基で置換された、O, NおよびSよりなる群から独立に選ばれたQ以外の追加の1~2のヘテロ原子を持っている飽和および部分的飽和5および6員単環複素環基;

(viii) 任意に R^1 , OR^1 , NR^1R^2 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^1$, $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$, ハロゲン、シアノ、ニトロおよびオキサイド(例えば=O, -O⁻または-OH)よりなる群から独立に選ばれたQ以外の追加の1~2の置換基で置換された、O, NおよびSよりなる群から独立に選ばれた1~3のヘテロ原子を持っている飽和および部分的飽和8ないし10員2環複素環基。

ここで各Qは独立に、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ および $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ であり； R^1 ないし R^5 は独立に、

(a) 水素、

(b) C_1 ~ C_5 直鎖、分岐または環状アルキル、

(c) フェニル、

(d) アルキル部分が任意にペルハロまでハロゲンで任意に置換された C_1 ~ C_3 アルキル-フェニル、

(e) ペルハロまで置換された C_1 ~ C_5 直鎖、分岐アルキル、

(f) $-(\text{CH}_2)_q-X$ であって、ここでXは飽和、部分飽和もしくは芳香性のO, NおよびSから選ばれた1~4原子を含んでいる5または6員単環複素環か、またはO, NおよびSからなるヘテロ原子1~4を有する8ないし10員2環ヘテロアリールであり、そしてここで前記アルキル部分は任意にペルハロまでハロゲン置換されており；

ここでペルハロ置換 C_1 ~ C_5 直鎖、分岐アルキル以外の R^1 ~ R^5 の各自は、任意に C_1 ~ C_5 直鎖または分岐アルキル、 C_1 ~ C_3 アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、 C_1 ~ C_3 アルキルアミノ、 C_1 ~ C_6 ジアルキルアミノ、ハロゲン、シアノおよびニトロよりなる群から選ばれた1~3の置換基で置換されており；

ここで変数pは0, 1または2から選ばれた整数であり、変数qは0, 1, 2, 3また

は4から選ばれた整数である。

【請求項2】

前記発現の測定は、Raf, VEGFR-2, VEGFR-3, p38, PDGFR-, および/またはFlt-3に対応するmRNAの量を決定することである請求項1の方法。

【請求項3】

前記発現の測定は、Raf, VEGFR-2, VEGFR-3, p38, PDGFR-, および/またはFlt-3に対応するポリペプチドの量を決定することである請求項1の方法。

【請求項4】

前記活性の測定は、ホスフォ-ERKの測定である請求項1の方法。

【請求項5】

前記対象は癌を有し、そして前記活性の測定は末梢血液リンパ球かまたは癌の組織生検サンプル中のホスフォ-ERKの測定である請求項1の方法。

【請求項6】

前記サンプル中の発現または活性を正常対照と比較することを含む請求項1ないし5のいずれかの方法。

【請求項7】

前記化合物による処置する前の少なくとも一つのサンプル中、および前記化合物による処置後の少なくとも一つのサンプル中の発現または活性を比較することをさらに含む請求項1ないし6のいずれかの方法。

【請求項8】

前記化合物による処置療法中の異なる時点で採取した少なくとも二つのサンプル中の発現を測定することをさらに含む請求項1ないし7のいずれかの方法。

【請求項9】

発現または活性の減少は前記化合物が前記病気の処置において有効であることを指示する請求項1ないし8のいずれかの方法。

【請求項10】

前記病気は腎細胞カルチノーマまたは黒色腫である請求項1ないし9のいずれかの方法。

【請求項11】

前記サンプルは腫瘍細胞からなる請求項1ないし10のいずれかの方法。

【請求項12】

前記サンプルは末梢血液細胞よりなる請求項1ないし11のいずれかの方法。

【請求項13】

式Iの化合物を複数の時点で投与することをさらに含む請求項1ないし11のいずれかの方法。

【請求項14】

請求項1の式Iのアリール尿素化合物、式Iの化合物の塩、式Iの化合物の単離したまたは混合立体異性体、式Iの化合物のエステル、式Iの化合物の代謝物、または式Iの化合物のプロドラッグを有効成分として、哺乳類または哺乳類細胞の病気または状態を処置または防止する医薬。

【請求項15】

腫瘍細胞増殖阻害のためである請求項14の医薬。

【請求項16】

腫瘍退行をもたらす請求項14の医薬。

【請求項17】

癌を有する対象またはそれからの細胞の腫瘍退行をもたらす請求項14ないし16のいずれもかの医薬。

【請求項18】

リンパ管形成を阻害する請求項 1 4 の医薬。

【請求項 1 9】

血管形成を阻害する請求項 1 4 の医薬。

【請求項 2 0】

R a f , V E G F R - 2 , V E G F R - 3 , p 3 8 , P D G F R - , および / または F 1 t - 3 によって仲介される哺乳類対象の障害を処置する請求項 1 4 の医薬。

【請求項 2 1】

腫瘍増殖および新脈管化を阻害するための有効量の前記化合物を投与することによりなる請求項 1 4 の医薬。

【請求項 2 2】

式 I の化合物において、

L は任意に 1 - 4 のハロゲンで置換されたフェニル；

M は - O - ；

B は R ¹ およびハロゲンよりなる群から独立に選ばれた 1 - 6 の置換基で任意に置換されたフェニルまたはピリジル；

L' は任意に置換されたフェニルまたはピリジル；

である請求項 1 の方法。

【請求項 2 3】

B および L' のための置換基は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、イソプロピル、イソブチル、t - ブチル、sec - ブチル、メトキシ、エトキシ、F , C 1 , B r および I よりなる群から選ばれる請求項 2 2 の方法。

【請求項 2 4】

式 I の化合物の薬学的に許容し得る塩は、

a) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸よりなる群から選ばれた有機酸および無機酸の塩基塩；および

b) アルカリ金属カチオン、アルカリ土類、金属カチオン、アンモニウムカチオン、脂肪族置換アンモニウムカチオン、および芳香族置換アンモニウムカチオンよりなる群から選ばれたカチオンを含んでいる有機および無機塩基の酸塩；
よりなる群から選ばれる請求項 1 の方法。

【請求項 2 5】

ある化合物で処置された対象から得たサンプル中の R a f , V E G F R - 2 , V E G F R - 3 , p 3 8 , P D G F R - , および / または F 1 t - 3 の発現または活性を測定し、前記発現または活性に対する前記化合物の効果を決定することによりなる、哺乳類対象またはそれから誘導された細胞の病気の処置において前記化合物の有効性をインビトロで評価する方法であって、

前記化合物は、

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素；

N - (4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素；

N - (4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 2 - クロロフェニル) 尿素；

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N ' - (4 - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素；

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N ' - (4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素；

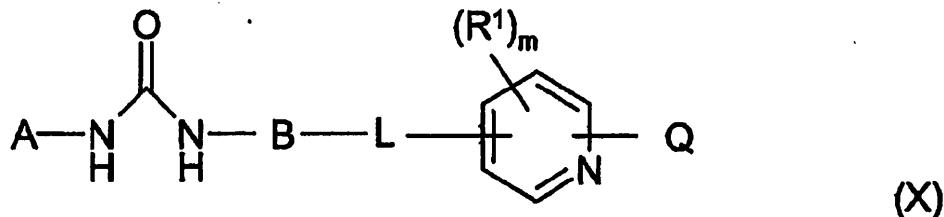
N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N ' - (4 - (1 - ヒド

ロキシ - 2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素 ;
 N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) 尿素 ;
 N - (4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) 尿素 ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) 尿素 ;
 N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 2 - クロロフェニル) 尿素 ;
 N - (6 - (2 , 2 , 4 , 4 - テトラフルオロ - 4H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシニル)) - N ' - (4 - (2 - シアノ - 4 - ピリジルキシ) フェニル) 尿素 ; または
 N - (6 - (2 , 2 , 4 , 4 - テトラフルオロ - 4H - ベンゾ [1 , 3] ジオキシニル)) - N ' - (4 - (2 - シアノ - 4 - ピリジルキシ) - 2 - フルオロフェニル) 尿素 ;
 である医薬。

【請求項 26】

式 I の化合物は以下の式 X である請求項 1 の方法 :

【化 1】

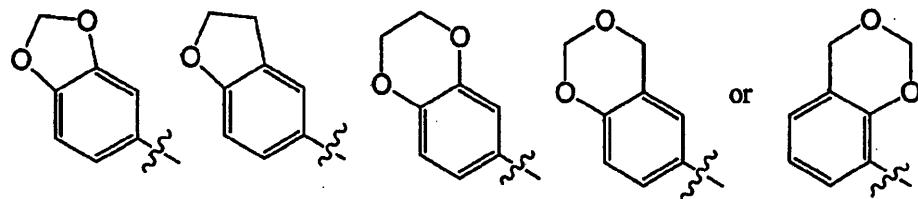


式中、

A は、任意に R³ によって 3 回まで置換されたフェニルであり、各 R³ は独立に C₁ - C₅ アルキル、ペルハロまでの C₁ - C₅ ハロアルキル、ハロゲン、シアノまたはニトロ、または

A は、任意に 6 回まで R⁴ によって置換され、各 R⁴ は独立に C₁ - C₅ アルコキシかハロゲンである下記式の基であり；

【化 2】



B は、任意に 3 回まで R² によって置換され、各 R² は独立に C₁ - C₅ アルキル、ペルハロまでの C₁ - C₅ ハロアルキル、C₁ - C₅ アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロであるフェニレンまたはナフチレンであり；

Q は、シアノ、- C(=O) R^a または - C(=O) R^b R^c であり、ここで R^a , R^b および R^c は独立に H または C₁ - C₅ アルキルであり；

L は - O - または - S - であり；

m は 0 , 1 , 2 または 3 であり；そして

各 R¹ は独立にハロゲン、C₁ - C₅ アルキル、ペルハロまでの C₁ - C₅ ハロアルキル、C₁ - C₅ アルコキシ、N - オキソまたはN - ヒドロキシである。

【請求項 27】

式 X の化合物において、各 R² は独立にフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、t - ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ、CN または N

O_2 である請求項 2 6 の方法。

【請求項 2 8】

式 X の化合物において、各 R^3 は独立にフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、t - ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ、CN または $N O_2$ であり、各 R^4 は独立にフッ素、塩素、臭素またはメチルである請求項 2 6 または 2 7 の方法。

【請求項 2 9】

式 X の化合物において、各 R^1 は独立にメチル、エチル、プロピル、酸素、シアノ、N - オキソまたは N - ヒドロキシであり、そして各 R^a 、 R^b および R^c は独立に H またはメチルである請求項 2 6 ないし 2 8 のいずれかの方法。

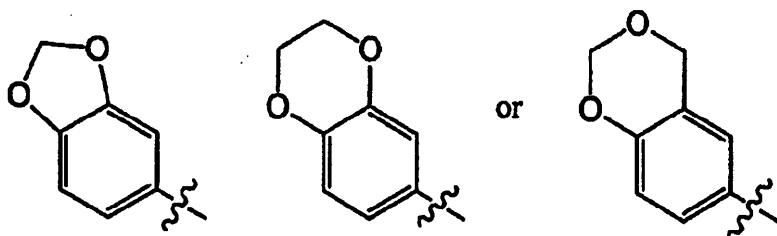
【請求項 3 0】

式 X の化合物において、A は置換フェニルである請求項 2 6 ないし 2 9 のいずれかの方法。

【請求項 3 1】

式 X の化合物において、A は任意に 4 回まで R^4 によって置換され、各 R^4 は独立に塩素またはフッ素である下記式の基である請求項 2 6 ないし 2 9 のいずれかの方法：

【化 3】



【請求項 3 2】

式 X の化合物において、B はフェニレンである請求項 2 6 ないし 3 1 のいずれかの方法。

【請求項 3 3】

式 X の化合物において、B はナフチレンである請求項 2 6 ないし 3 1 のいずれかの方法。

【請求項 3 4】

式 X の化合物において、B は少なくとも一つのフッ素原子によって置換されたフェニレンである請求項 2 6 ないし 3 1 のいずれかの方法。

【請求項 3 5】

式 X の化合物において、L は酸素である請求項 2 6 ないし 3 4 のいずれかの方法。

【請求項 3 6】

式 X の化合物において、各 R^3 は塩素、臭素、t - ブチル、トリフルオロメチル、またはメトキシである請求項 2 6 ないし 3 5 のいずれかの方法。

【請求項 3 7】

式 X の化合物において、
A は 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル、4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル、4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルフェニル、または 2,2,4,4 - テトラフルオロ - 4H - ベンゾ [1,3] ジオキシン - 6 - イルであり；
B はフェニレン、クロロフェニレンまたはフルオロフェニレンであり；
L は - O - であり；そして

Q はシアノ、C (O) - NH₂、または C (O) - NHCH₃ である、請求項 2 6 の方法。

【請求項 3 8】

式 (X) の化合物の薬学的に許容し得る有機酸の塩基塩が使用される請求項 2 6 ないし 3 7 のいずれかの方法。

【請求項 3 9】

塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、1-ナフタレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸またはマンデル酸から選ばれた有機酸の式Xの化合物の薬学的に許容し得る塩基塩が投与される請求項28ないし37のいずれかの方法。

【請求項 4 0】

式Xの化合物は、

N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'--(2-(4-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、またはN-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'--(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、の薬学的に許容し得る塩酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、またはメタンスルホン酸である請求項26の方法。

【請求項 4 1】

ある化合物処置された対象から得たサンプル中のRaf, VEGFR-2, VEGFR-3, p38, PDGFR-、および/またはFlt-3の発現または活性を測定し、前記発現または活性に対する前記化合物の効果を決定することよりなる、哺乳類対象またはそれから誘導された細胞の病気の処置において前記化合物の有効性をインビトロで評価する方法であって、

前記化合物は、

式X, Y, ZA, ZB, ZCまたはZDのアリール尿素；

式X, Y, ZA, ZB, ZCまたはZDの化合物の塩；

式X, Y, ZA, ZB, ZCまたはZDの化合物の単離された立体異性体またはその混合物；

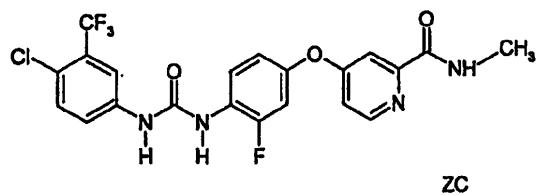
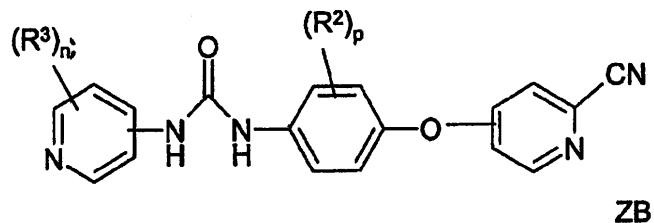
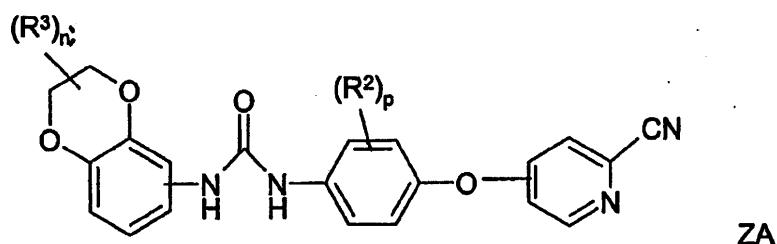
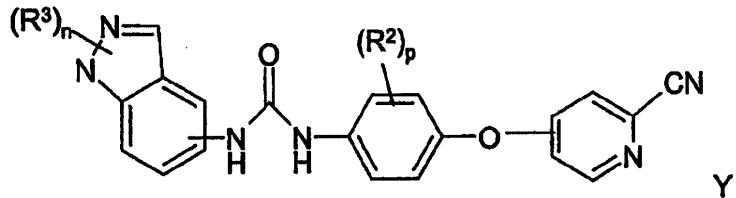
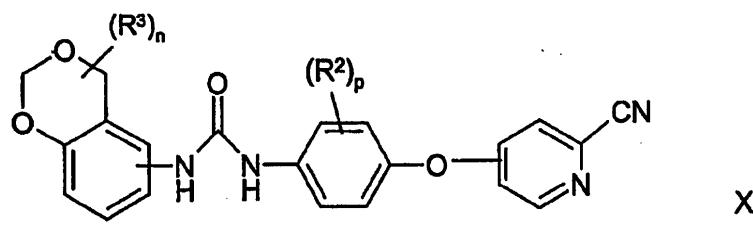
式X, Y, ZA, ZB, ZCまたはZDの化合物のエステル；

式X, Y, ZA, ZB, ZCまたはZDの化合物の代謝物；

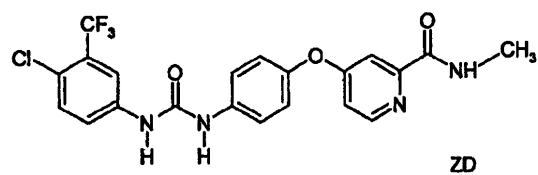
式X, Y, ZA, ZB, ZCまたはZDの化合物のプロドラッグ；

であり、

【化4】



and



式中、

各 R³ は独立にハロゲンまたはトリフルオロメチル；各 R² は独立にフッ素、塩素、臭素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、CNま

たは C N ;

変数 n は 0 , 1 , 2 , 3 または 4 ; そして

変数 p は 0 , 1 または 2 ;

である、方法。