

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-526756**(P2004-526756A)**

(43) 公表日 平成16年9月2日(2004.9.2)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/47

4 C O 3 1

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/4709

4 C O 6 3

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/5377

4 C O 8 6

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 7/06

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 91 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-580090 (P2002-580090)

(86) (22) 出願日 平成14年4月4日 (2002.4.4)

(85) 翻訳文提出日 平成15年10月2日 (2003.10.2)

(86) 国際出願番号 PCT/US2002/010657

(87) 国際公開番号 W02002/081728

(87) 国際公開日 平成14年10月17日 (2002.10.17)

(31) 優先権主張番号 60/282, 229

(32) 優先日 平成13年4月6日 (2001.4.6)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 597173680

スミスクライン ビーチャム コーポレー
ションアメリカ合衆国 19103 ペンシルベ
ニア州、フィラデルフィア、ワン フラン
クリン プラザ (番地なし)

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔

(74) 代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74) 代理人 100118773

弁理士 藤田 節

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 hYAK1 及び hYAK3 キナーゼのキノリン阻害剤

(57) 【要約】

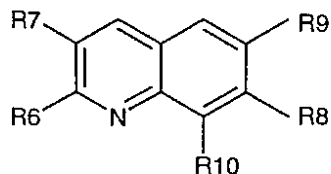
本発明は、hYAK1 及び hYAK3 キナーゼの新規キノリン阻害剤、ならびに医薬として許容されるその塩、水和物及び溶媒和物、それらの医薬組成物、さらにこれらのキナーゼのいずれかの過剰量が 1 要因である疾病の治療方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

hYAK1キナーゼ及びhYAK3キナーゼからなる群より選択されるhYAKキナーゼを阻害する方法であって、有効量の式II:

【化 1】



(II)

10

[式中、

R₆は: -NH-C₁₋₆アルキル、-NH-C₃₋₇シクロアルキル、-NH-C₃₋₇シクロヘテロアルキル、-NH-アリール、-NH-Het、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₃₋₇シクロアルキル、-O-C₃₋₇シクロヘテロアルキル、-O-アリール、-O-Het、-S-C₁₋₆アルキル、-S-C₃₋₇シクロアルキル、-S-C₃₋₇シクロヘテロアルキル、-S-アリール、-S-Het、C₁₋₆アルキル、アリール、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₃₋₇シクロヘテロアルキル、及びハロゲンからなる群より選択され;

20

R₇は: -CO₂H、-CONH₂、-CHNOH、-CO₂R'、-CH₂OH、-CHO、-CONHR''、-CONHCOR''、及び-CO-NHSO₂R''からなる群より選択され;

R₈は: -H、-OH、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₇シクロアルキル、アリール、Het、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₃₋₇シクロアルキル、-O-アリール、-O-Het、-S-C₁₋₆アルキル、-S-C₃₋₇シクロアルキル、-S-アリール、-S-Het、-NH-C₁₋₆アルキル、-NH-C₃₋₇シクロアルキル、-NH-アリール、-NH-Het及びハロゲンからなる群より選択され;

R₉は: -H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₇シクロアルキル、アリール、Het、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₃₋₇シクロアルキル、-O-アリール、-O-Het、-S-C₁₋₆アルキル、-S-C₃₋₇シクロアルキル、-S-アリール、-S-Het、-NH-C₁₋₆アルキル、-NH-C₃₋₇シクロアルキル、-NH-アリール、-NH-Het及びハロゲンからなる群より選択され;

30

R₈及びR₉は、独立して、O、N、及びSからなる群より選択される0-3個のヘテロ原子を含む5~7員環を形成してもよく;

R₁₀は、H及びハロゲンの群より選択され;

R'は: C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、及びC₃₋₇シクロヘテロアルキルからなる群より選択され;そして、

R''は: C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロヘテロアルキル、アリール、及びHetからなる群より選択される。]

の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を、それを必要とする患者に投与することを含む前記方法。

40

【請求項 2】

式IIの化合物において、

R₆が: -NH-C₁₋₆アルキル、-NH-アリール、-NH-Het、-O-アリール、-O-Het、-S-アリール、-S-Het、-C₃₋₇シクロヘテロアルキル、及びハロゲンからなる群より選択され;

R₇が: -CO₂H、-CONH₂、及び-CO₂Rからなる群より選択され;

R₈が: -H、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、及びハロゲンからなる群より選択され;そして、

R₉が: -H、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、及びハロゲンからなる群より選択される;

請求項1記載の方法。

【請求項 3】

50

式IIの化合物において、

R₆が：-NH-C₁₋₆アルキル、-NH-アリール、-NH-Het、-C₃₋₇シクロヘテロアルキル及びハロゲンからなる群より選択され；

R₇が：-CO₂H及び-CONH₂からなる群より選択され；

R₈が：-H、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、及びハロゲンからなる群より選択され；そして、

R₉が：-H及びハロゲンからなる群より選択され；そして、

R₁₀が-Hである；

請求項2記載の方法。

【請求項4】

-NH-アリールが：3-メチルフェニルアミノ、3-エチルフェニルアミノ、4-エチルフェニルアミノ、4-シクロヘキシルフェニルアミノ、3,4-ジメチルフェニルアミノ、2-クロロフェニルアミノ、3-クロロフェニルアミノ、4-クロロフェニルアミノ、2-フルオロフェニルアミノ、4-フルオロフェニルアミノ、4-ヨードフェニルアミノ、4-クロロベンジルアミノ、4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ、3-シアノフェニルアミノ、4-シアノフェニルアミノ、4-エトキシフェニルアミノ、3,4-ジメトキシフェニルアミノ、4-フェノキシフェニルアミノ及び2-フルオロ-3-エトキシフェニルアミノからなる群より選択され；

-NH-Hetが：キノリン-3-イルアミノ、キノリン-5-イルアミノ、キノリン-8-イルアミノ、ピリジン-3-イルアミノ及び6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノからなる群より選択され；

-C₃₋₇シクロヘテロアルキルが、N-ピペリジノであり；

-NH-C₁₋₆アルキルが、2-プロピルアミノであり；そして、ハロゲンが、クロロであり；

且つ、R₈において：

-C₁₋₆アルキルが、メチル及びエチルからなる群より選択され；

-O-C₁₋₆アルキルが、メトキシであり；

-S-C₁₋₆アルキルが、メチルスルファニルであり；そして、ハロゲンがクロロである；

請求項3記載の方法。

【請求項5】

式IIの化合物が：

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-クロロ-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

7-クロロ-2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチルスルファニル-キノリン-3-カルボン酸；

2-(4-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸アミド；

2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

7-メトキシ-2-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；

7-メトキシ-2-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸；

2-クロロ-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-6-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-エチル-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

7-メトキシ-2-m-トリルアミノ-キノリン-3-カルボン酸；

2-(4-エトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-(4-シクロヘキシル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-(2-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

10

20

30

40

50

2-(4-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-ヨード-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(ピリジン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-8-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-5-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3,4-ジメチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エトキシ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-ピペリジン-1-イル-キノリン-3-カルボン酸；及び、
 7-メトキシ-2-プロピルアミノ-キノリン-3-カルボン酸；
 からなる群より選択される請求項4記載の方法。

10

【請求項6】

式IIの化合物が：

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-クロロ-2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチルスルファニル-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-クロロ-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-m-トリルアミノ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-シクロヘキシル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-ヨード-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-8-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-5-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；及び、
 2-(4-エトキシ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 からなる群より選択される請求項5記載の方法。

20

30

40

【請求項7】

式IIの化合物が：

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチルスルファニル-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-クロロ-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

50

7-メトキシ-2-m-トリルアミノ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-ヨード-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-8-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-5-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；及び、
 2-(4-エトキシ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸。
 からなる群より選択される請求項6記載の方法。

10

【請求項8】

前記hYAKキナーゼがhYAK1キナーゼである請求項1～7のいずれか1項記載の方法。

【請求項9】

前記hYAKキナーゼがhYAK3キナーゼである請求項1～7のいずれか1項記載の方法。

【請求項10】

hYAK1キナーゼ及びhYAK3キナーゼからなる群より選択されるhYAKキナーゼの過剰発現により特徴付けられる疾患の治療方法であって、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む前記方法。

20

【請求項11】

造血系の疾患の治療方法であって、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む前記方法。

【請求項12】

該疾患が貧血である請求項11記載の方法。

【請求項13】

該貧血が再生不良性貧血及び骨髓異形性症候群を含む群から選択される請求項12記載の方法。

【請求項14】

該貧血が癌、白血病及びリンパ腫からなる群から選択される原疾患の結果である請求項12記載の方法。

30

【請求項15】

該貧血が腎疾患、不全又は損傷からなる群より選択される原疾患の結果である請求項12記載の方法。

【請求項16】

該貧血が化学療法又は放射線治療の結果である請求項12記載の方法。

【請求項17】

該化学療法が癌の化学療法及びHIV感染のAZT治療からなる群より選択される請求項16記載の方法。

40

【請求項18】

該貧血が骨髓移植又は幹細胞移植の結果である請求項12記載の方法。

【請求項19】

該貧血が新生・乳幼児（newborn infants）の貧血である請求項12記載の方法。

【請求項20】

該貧血がウイルス、真菌、微生物又は寄生虫感染の結果である請求項12記載の方法。

【請求項21】

正常赤血球細胞数の増強方法であって、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む前記方法。

【請求項22】

50

赤血球細胞数の増強が、輸血のための患者の準備及び手術のための患者の準備からなる群より選択される医療目的のためである請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 3】

該疾患が赤血球増加症である請求項 1 0 記載の方法。

【請求項 2 4】

該疾患が骨髓抑制症である請求項 1 0 記載の方法。

【請求項 2 5】

該疾患が神経変性により特徴付けられる請求項 1 0 記載の方法。

【請求項 2 6】

該疾患が血球減少症である請求項 1 0 記載の方法。

10

【請求項 2 7】

避妊を達成するための男性生殖力 (fertility) を調節する方法であって、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む前記方法。

【請求項 2 8】

hYAK1キナーゼ及びhYAK3キナーゼからなる群より選択されるhYAKキナーゼを阻害するのに使用するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 2 9】

hYAK1キナーゼ又はhYAK3キナーゼの過剰発現により特徴付けられる疾患の治療に使用するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

20

【請求項 3 0】

造血系の疾患の治療に使用するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 3 1】

該疾患が貧血である請求項 3 0 記載の使用。

【請求項 3 2】

該貧血が再生不良性貧血及び骨髓異形性症候群を含む群から選択される請求項 3 1 記載の使用。

【請求項 3 3】

該貧血が、癌、白血病及びリンパ腫からなる群より選択される原疾患の結果である請求項 3 1 記載の使用。

30

【請求項 3 4】

該貧血が腎疾患、不全又は損傷からなる群より選択される原疾患の結果である請求項 3 1 記載の使用。

【請求項 3 5】

該貧血が化学療法又は放射線治療の結果である請求項 3 1 記載の使用。

【請求項 3 6】

該化学療法が癌の化学療法及びHIV感染のAZT治療からなる群より選択される請求項 3 5 記載の使用。

【請求項 3 7】

該貧血が骨髓移植又は幹細胞移植の結果である請求項 3 1 記載の使用。

40

【請求項 3 8】

該貧血が新生・乳幼児の貧血である請求項 3 1 記載の使用。

【請求項 3 9】

該貧血がウイルス、真菌、微生物又は寄生虫感染の結果である請求項 3 1 記載の使用。

【請求項 4 0】

正常赤血球細胞数の増強に使用するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 4 1】

赤血球細胞数の増強が輸血のための患者の準備及び手術のための患者の準備からなる群よ

50

り選択される医療目的のためである請求項 40 記載の使用。

【請求項 42】

該疾患が赤血球増加症である請求項 29 記載の使用。

【請求項 43】

該疾患が骨髄抑制症である請求項 29 記載の使用。

【請求項 44】

該疾患が神経変性症である請求項 29 記載の使用。

【請求項 45】

該疾患が血球減少症である請求項 30 記載の使用。

【請求項 46】

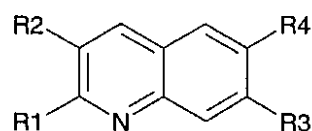
避妊を達成するための男性生殖力を調節するのに使用するための医薬の製造における、請求項 1～7 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

10

【請求項 47】

式 I:

【化 2】



(I)

20

[式中、

R₁ は: -NH-C₁₋₆ アルキル、-NH-C₃₋₇ シクロアルキル、-NH-C₃₋₇ シクロヘテロアルキル、-NH-アリール、-NH-Het、-O-C₁₋₆ アルキル、-O-C₃₋₇ シクロアルキル、-O-C₃₋₇ シクロヘテロアルキル、-O-アリール、-O-Het、-S-C₁₋₆ アルキル、-S-C₃₋₇ シクロアルキル、-S-C₃₋₇ シクロヘテロアルキル、-S-アリール、-S-Het、-C₃₋₇ シクロアルキル及び-C₃₋₇ シクロヘテロアルキルからなる群より選択され;

R₂ は: -CO₂H、-CONH₂、-CHNOH、-CO₂R'、-CH₂OH、-CHO、-CONHR'、-CONHCOR'、及び-CO NHSO₂R' からなる群より選択され;

30

R₃ は: -H、-OH、-C₁₋₆ アルキル、-C₃₋₇ シクロアルキル、アリール、Het、-O-C₁₋₆ アルキル、-O-C₃₋₇ シクロアルキル、-O-アリール、-O-Het、-S-C₁₋₆ アルキル、-S-C₃₋₇ シクロアルキル、-S-アリール、-S-Het、-NH-C₁₋₆ アルキル、-NH-C₃₋₇ シクロアルキル、-NH-アリール、-NH-Het 及びハロゲンからなる群より選択され;

R₄ は: -H、-C₁₋₆ アルキル、-C₃₋₇ シクロアルキル、アリール、Het、-O-C₁₋₆ アルキル、-O-C₃₋₇ シクロアルキル、-O-アリール、-O-Het、-S-C₁₋₆ アルキル、-S-C₃₋₇ シクロアルキル、-S-アリール、-S-Het、-NH-C₁₋₆ アルキル、-NH-C₃₋₇ シクロアルキル、-NH-アリール、-NH-Het 及びハロゲンからなる群より選択され;

R₃ 及び R₄ は、独立して、O、N、及び S からなる群より選択される 0-3 個のヘテロ原子を含む 5~7 員環を形成してもよく;

40

R₅ は、-H 及びハロゲンの群より選択され;

R' は: -C₁₋₆ アルキル、-C₃₋₇ シクロアルキル、及び -C₃₋₇ シクロヘテロアルキルからなる群より選択され; そして、

R'' は: -C₁₋₆ アルキル、-C₃₋₇ シクロアルキル、-C₃₋₇ シクロヘテロアルキル、アリール、及び Het からなる群より選択される。]

の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物。

【請求項 48】

R₁ が: -NH-C₁₋₆ アルキル、-NH-アリール、-NH-Het、-O-アリール、-O-Het、-S-アリール、-S-Het、及び -C₃₋₇ シクロヘテロアルキルからなる群より選択され;

R₂ が: -CO₂H、-CONH₂、-CO₂R' からなる群より選択され;

50

R₃が：-H、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、及びハロゲンからなる群より選択され；そして、

R₄が、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、及びハロゲンである、
請求項47記載の化合物。

【請求項49】

R₂が-CO₂Rの場合、R'が-C₁₋₆アルキル及び-C₃₋₇シクロアルキルからなる群より選択される請求項48記載の化合物。

【請求項50】

R₁が：-NH-C₁₋₆アルキル、-NH-アリール、-NH-Het、及び-C₃₋₇シクロヘテロアルキルからなる群より選択され；

R₂が：-CO₂H及び-CONH₂からなる群より選択され；

R₃が：-H、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、及びハロゲンからなる群より選択され；そして、

R₄が：-H及びハロゲンからなる群より選択され；そして、

R₅が-Hである、

請求項48記載の化合物。

【請求項51】

R₄がHである請求項50記載の化合物。

【請求項52】

-NH-アリールが：3-メチルフェニルアミノ、3-エチルフェニルアミノ、4-エチルフェニルアミノ、4-シクロヘキシルフェニルアミノ、3,4-ジメチルフェニルアミノ、2-クロロフェニルアミノ、3-クロロフェニルアミノ、4-クロロフェニルアミノ、2-フルオロフェニルアミノ、4-フルオロフェニルアミノ；4-ヨードフェニルアミノ、4-クロロベンジルアミノ、4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ、3-シアノフェニルアミノ、4-シアノフェニルアミノ、4-エトキシフェニルアミノ、3,4-ジメトキシフェニルアミノ、4-フェノキシフェニルアミノ及び2-フルオロ-3-エトキシフェニルアミノからなる群より選択され；

-NH-Hetが：キノリン-3-イルアミノ、キノリン-5-イルアミノ、キノリン-8-イルアミノ、ピリジン-3-イルアミノ及び6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノからなる群より選択され；

-C₃₋₇シクロヘテロアルキルがN-ピペリジノであり；そして、

-NH-C₁₋₆アルキルが2-プロピルアミノであり；

且つ、R₃において：

-C₁₋₆アルキルが：メチル及びエチルからなる群より選択され；

-O-C₁₋₆アルキルがメトキシであり；

-S-C₁₋₆アルキルがメチルスルファニルであり；そして、

ハロゲンがクロロである、

請求項50記載の化合物。

【請求項53】

式Iの化合物が：

2-(3-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；

2-(3-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-7-クロロ-キノリン；

2-(3-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-7-メチルチオ-キノリン；

2-(4-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；

2-(3-クロロアニリノ)-3-カルボキサミド-7-メトキシ-キノリン；

2-(4-クロロベンジルアミノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；

2-(4-フェノキシアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；

2-(4-モルホリンアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；

2-(3-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-キノリン；

2-(3-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-7-メチル-キノリン；

2-(3-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-6-メトキシ-キノリン；

2-(3-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-7-エチル-キノリン；

10

20

30

40

50

2-(3-シアノアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(3-メチルアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(4-エトキシアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(4-シクロヘキシルアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(4-フルオロアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(2-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(4-エチルアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(3-エチルアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(4-シアノアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(3-アミノキノリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(4-ヨードアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(3-アミノピリジノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(5-アミノ-2-メトキシピリジノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(8-アミノキノリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(5-アミノキノリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(3,4-ジメトキシアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(3,4-ジメチルアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(2-フルオロアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(2-フルオロ-3-エトキシアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-ピペリジノ-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；及び、
 2-プロピルアミノ-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 からなる群より選択される請求項52記載の化合物。

10

20

30

40

【請求項54】

式Iの化合物が：

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-クロロ-2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチルスルファニル-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-m-トリルアミノ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-シクロヘキシル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-ヨード-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-8-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-5-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；及び、
 2-(4-エトキシ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 からなる群より選択される請求項53記載の化合物。

【請求項55】

式Iの化合物が：

50

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチルスルファニル-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-m-トリルアミノ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-ヨード-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-8-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-5-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；及び、
 2-(4-エトキシ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 からなる群より選択される請求項54記載の化合物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明はhYAKキナーゼ類の新規キノリン阻害剤に関する。こうした化合物はhYAK1及び/又はhYAK3キナーゼが関係する病的状態、特に腎不全によるか自己免疫などの慢性疾患による貧血、又は癌及び薬物原因の貧血、赤血球増加症、骨髓異形性症候群、再生不良性貧血ならびに骨髓抑制症；血球減少症；神経変性症（neurodegeneration）を含む造血器系の疾患の治療、また男性生殖力の調節、特に避妊の達成目的のために、特に有用である。

【背景技術】

【0002】

独特の構造的、酵素的及びおそらくは機能的特徴を持つ二重特異性タンパク質キナーゼの新規なファミリーに相当する、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼのYAKファミリーが同定された（Becker and Joost (1999) Prog.Nucl.Acids Res.62, 1-17）。酵母YAK1配列を使用したヒトcDNAライブラリーの大規模なスクリーニングによって、このサブファミリーの4つのメンバーが同定され、h（human=ヒト）Yak1, 2, 3,及び4と命名された。米国特許第5,972,606号（hYAK1）、6,001,623号（hYAK2）及び5,965,420号（hYAK3）を参照されたい。酵母 *S.cerevisiae* 中で、YAK1は細胞増殖の負の調節因子として機能する（Garrett,S., Menold,M.M., and Broach,J. (1991) Mol.Cell.Biol.11, 4045-4051）。酵母中の3つのPKA遺伝子（tpk1、tpk2及びtpk3）の欠失は細胞周期のG₁期での停止をもたらすが、この増殖の欠陥はYAK1遺伝子の除去によって緩和される（Garrett,S.,and Broach,J. (1989) Gene Dev.3, 1336-1348）。最近のデータでは、yYAK1発現は2つの転写因子 MSN2/4によって制御されるが、これはPKAによって負の調節をされるので、yYAK1はPKAの下流で作用することが示されている（Smith,A., Ward,M.P. and Garrett,S. (1998) EMBO J .17, 3556-3564）。yYAK1が細胞増殖を阻害する機構はまだわかっていないが、yYAK1の過剰発現は分裂後期促進複合体（APC）が欠失している後期分裂突然変異体（cdc15、cdc5、dbf2及びterm1）の活性中の細胞周期の停止を抑制する（Jaspersen,S.L., Charles,J.F., Tinker-Kulberg,R.L., and Morgan,D.O. (1998) Mol.Biol. of the Cell. 9, 2803-2817）。Dictyosteliumでの最近の研究で、増殖から分化への遷移に必要なyYAK1相同体が明らかにされ、細胞増殖におけるこのファミリーのキナーゼの関与への支持を与えた（Souza, G.M., Lu,S. and Kuspa,A. (1998) Development 125, 2291-2302）。

30

40

【0003】

ヒト多組織ノーザンブロット分析で、hYAK1が～10 kb、7 kb及び2.6 kb転写物として発現することが示された。この複数の転写物は別のYAKファミリーメンバーとの交差ハイブリ

50

ダイゼーションによるものではない。なぜならば、プローブとして3'UTRを使用し、hYAK1に最も密接な既知の相同体であるhYAK3がヌクレオチドレベルでhYAK1と62%の同一性しか共有していないからである。その上、3'UTR内で別様にスプライスされた形態が同定され、複数の転写物が非翻訳領域内での別様のスプライシングによるものであることが示された。最も豊富な転写物が骨格筋及び心臓中に見られ、脾臓、胎盤、脳及び肺中がこれに続いた。各種骨芽細胞（HOS、MG63、Hob）、間質（TF274）及び軟骨細胞（C20A4）系中でも、同一の見かけサイズの複数の転写物が見られ、hYAK1がこれらの組織中で発現することが確認された。ヒト骨及び巨細胞腫の低温切片上で³⁵S標識リボプローブを使用したin situハイブリダイゼーション研究を実施した。当初の研究で観測された、全般的に低レベルのhYAK1キナーゼのmRNA発現を補うため、オートラジオグラフィーの現像時間を延長（3週間）した。ヒト胎児骨及び骨増殖体中で、各種骨芽細胞集団はhYAK1キナーゼmRNAの発現について強（3+）陽性だった。骨髄及び軟骨細胞を含む多くのその他の細胞型では、多様なレベルの発現（1～2+）だった。巨細胞腫中、間質、骨芽前駆体及び破骨細胞を含む多様な細胞型集団がすべてhYAK1キナーゼ発現について陽性（2+）だった。

10

20

30

40

50

【0004】

我々の研究成果からのいくつかの系統の証拠が、hYAK1が酵母中のYAK1と同様に、細胞周期の進行の負の調節因子として機能することを強く示唆している。細胞中での野生型hYAK1の過剰発現はG2/M期通過の遅延を引き起こす。逆に、hYAK1キナーゼ阻害剤はS相細胞の蓄積を選択的に引き起こす。これは次に軟骨細胞からの骨特異的マーカー及び産物の発現の変化をもたらす。特定すると、YAK1阻害剤は骨形成を増大させ、かつ/又は軟骨防護性

【0005】

ヒト組織中のhYAK3 mRNAの分布を判定するため、ノーザン分析を実施した。複数のヒト組織からのmRNAを含有する膜（Clontech #7760-1、#7759-1、及び#7768-1）を、指示されたように高ストリンジェンシー条件下で、hYAK3プローブの1つとハイブリダイズさせ、洗浄した。膜をX線フィルムに露出することによって、ハイブリダイズしたmRNAを可視化した。～2.5 kbの主要な転写物が精巢中に存在し、2.5、8及び10 kbの転写物が骨及び胎児肝臓中に存在した。その他のどの組織中でも転写物は見られなかった。しかし、Human Masterプロット（Clontech #7770-1）を使用したドットプロット分析で、hYAK3が骨格筋を含むその他の組織中で発現することが示された。

【0006】

ヒト及びマウスの両方からの初代細胞及び造血細胞系での研究は、赤血球系の細胞がhYAK3発現の上昇に主として関係していることを示している。これらのデータはhYAK3が系統特異的機能を持っているらしいことを示唆している。細胞系中では、hYAK3は赤血球表現型を持つ細胞中で、骨髄、単球及びリンパ系細胞を含むその他の造血系統よりも高いレベルで存在する。このプロファイルは、造血細胞及び組織中では低構成レベルでしか観察されなかったhYAK1とは完全に異なっている。ヒト骨髄のin vitro EP0処理はhYAK3メッセージ及びhYAK3タンパク質の誘導及び持続発現をもたらす。フェニルヒドラジン処置によって貧血にされたマウスからの脾細胞は赤血球前駆体が富化され、hYAK3の発現の増加を提示する。UT7-EP0細胞中のメッセージ及びタンパク質の両方の増加は赤血球の分化の誘導を

【0007】

酵母中では、yYAKは細胞周期を介した増殖の負の調節因子である。結論として我々は、hYAK3が細胞周期の制御、及び/又は分化への移行に関与するものと予想する。我々はhYAK3のアンタゴニストが細胞増殖に正の効果を持つものと予測する。我々のデータはこれが造血細胞、特に赤血球系統中での最終分化及び増殖の停止にも関与するらしいことを示している。したがって、YAK3機能もしくは活性をアンタゴナイズする化合物は、腎不全によるか自己免疫などの慢性疾患もしくは癌による貧血を含む貧血、好中球減少症、血球減少症、薬物原因の貧血、赤血球増加症、癌及び骨髄抑制症などの造血細胞の不全状態の治療で、治療上有用であるものと見られる。

【 0 0 0 8 】

ここで、hYAK1及び / 又はhYAK3キナーゼのある種の新規キノリン阻害剤が、腎不全によるか自己免疫などの慢性疾患による貧血、又は癌及び薬物原因の貧血、赤血球増加症、骨髓異形性症候群、再生不良性貧血ならびに骨髓抑制症；血球減少症；神経変性症を含む赤血球及び造血器系の疾患の治療に有用であり、また男性生殖力の調節、特に避妊の達成目的のためにも、有用である。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

発明の概要

本発明の目的の1つは、hYAK1及び / 又はhYAK3キナーゼの新規キノリン阻害剤を提供することである。本発明の化合物はこのようなキナーゼの活性を変更することによって治療上改変することができる疾患の治療に有用である。

【 0 0 1 0 】

したがって第1の態様において、本発明は式Iの化合物を提供する。

【 0 0 1 1 】

別の態様において、本発明は式Iにしたがう化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 2 】

さらに別の態様において、本発明は疾患の治療方法を提供するが、この際、その疾患の病状を、式Iの化合物を含む式IIの化合物でhYAK1及び / 又はhYAK3キナーゼを阻害することによって治療上改変し得るものである。特に、本方法として、こうしたキナーゼの活性を阻害することによって、疾患を治療することが含まれる。

【 0 0 1 3 】

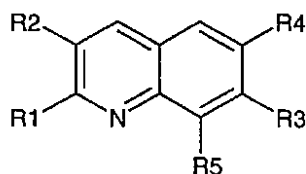
さらに別の態様において、本発明の化合物は特に、腎不全によるか自己免疫などの慢性疾患による貧血、又は癌及び薬物原因の貧血、赤血球増加症、骨髓異形性症候群、再生不良性貧血ならびに骨髓抑制症；血球減少症を含む赤血球及び造血器系の疾患の治療に有用であり、また男性生殖力の調節、特に避妊の達成目的のためにも、有用である。

【 0 0 1 4 】

発明の詳細な説明

本発明は、式I：

【 化 1 】



(I)

【 0 0 1 5 】

[式中、

R₁は：-NH-C₁₋₆アルキル、-NH-C₃₋₇シクロアルキル、-NH-C₃₋₇シクロヘテロアルキル、-NH-アリール、-NH-Het、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₃₋₇シクロアルキル、-O-C₃₋₇シクロヘテロアルキル、-O-アリール、-O-Het、-S-C₁₋₆アルキル、-S-C₃₋₇シクロアルキル、-S-C₃₋₇シクロヘテロアルキル、-S-アリール、-S-Het、-C₃₋₇シクロアルキル及び-C₃₋₇シクロヘテロアルキルからなる群より選択され；

R₂は：-CO₂H、-CONH₂、-CHNOH、-CO₂R'、-CH₂OH、-CHO、-CONHR''、-CONHCOR''、及び-CO NHSO₂R''からなる群より選択され；

R₃は：-H、-OH、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₇シクロアルキル、アリール、Het、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₃₋₇シクロアルキル、-O-アリール、-O-Het、-S-C₁₋₆アルキル、-S-C₃₋₇シクロア

10

20

30

40

50

ルキル、-S-アリール、-S-Het、-NH-C₁₋₆アルキル、-NH-C₃₋₇シクロアルキル、-NH-ア
 リール、-NH-Het及びハロゲンからなる群より選択され；

R₄は：-H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₇シクロアルキル、アリール、Het、-O-C₁₋₆アルキル、-O
 -C₃₋₇シクロアルキル、-O-アリール、-O-Het、-S-C₁₋₆アルキル、-S-C₃₋₇シクロアルキル
 、-S-アリール、-S-Het、-NH-C₁₋₆アルキル、-NH-C₃₋₇シクロアルキル、-NH-アリール、-
 NH-Het及びハロゲンからなる群より選択され；

R₃及びR₄は、独立して、O、N、及びSからなる群より選択される0-3個のヘテロ原子を含む
 5~7員環を形成してもよく；

R₅は、-H及びハロゲンの群より選択され；

R'は：-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₇シクロアルキル、及び-C₃₋₇シクロヘテロアルキルからなる 10
 群より選択され；そして、

R''は：-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₃₋₇シクロヘテロアルキル、アリール、
 及びHetからなる群より選択される。]

の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を提供する。

【0016】

好ましいのは式Iの化合物であって、ここで式中のものが以下の場合である：

R₁は好ましくは以下の群：-NH-C₁₋₆アルキル、-NH-アリール、-NH-Het、-O-アリール、-O
 -Het、-S-アリール、-S-Het、および-C₃₋₇シクロヘテロアルキル、から選択され；

R₂は好ましくは以下の群：-CO₂H、-CONH₂、および-CO₂R'、から選択され；

R₃は好ましくは以下の群：-H、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、お 20
 よびハロゲン、から選択され；

R₄は好ましくは以下の群：-H、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、およびハロゲン、か
 ら選択される。

R₂が-CO₂R'の場合、R'は好ましくは以下の群：-C₁₋₆アルキル、および-C₃₋₇シクロアルキ
 ル、から選択される。

【0017】

さらに好ましいのは式Iの化合物であって、ここで式中のものが以下の場合である：

R₁はさらに好ましくは以下の群：-NH-C₁₋₆アルキル、-NH-アリール、-NH-Het、及び-C₃₋₇
 シクロヘテロアルキルから選択され；

R₂はさらに好ましくは以下の群：-CO₂H及び-CONH₂から選択され； 30

R₃はさらに好ましくは以下の群：-H、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキ
 ル、及びハロゲンから選択され；

R₄はさらに好ましくは以下の群：-H及びハロゲンから選択され、その上さらに好ましくは
 、R₄はHであり；そして

R₅はさらに好ましくは-Hである。

【0018】

その上さらに好ましいのはR₁及びR₃が以下の場合の式Iの化合物である。

【0019】

R₁において：

-NH-アリールは最も好ましくは以下の群：メチルフェニルアミノ、特に3-メチルフェニル 40
 アミノ（*m*-トリルアミノとしても知られている）；エチルフェニルアミノ、特に3-エチル
 フェニルアミノ、4-エチルフェニルアミノ；シクロヘキシルフェニルアミノ、特に4-シク
 ロヘキシルフェニルアミノ；ジメチルフェニルアミノ、特に3,4-ジメチルフェニルアミノ
 ；クロロフェニルアミノ、特に2-クロロフェニルアミノ、3-クロロフェニルアミノ、4-ク
 ロロフェニルアミノ；フルオロフェニルアミノ、特に2-フルオロフェニルアミノ、4-フル
 オロフェニルアミノ；ヨードフェニルアミノ、特に4-ヨードフェニルアミノ；クロロベン
 ジルアミノ、特に4-クロロベンジルアミノ；モルホリノフェニルアミノ、特に4-モルホリ
 ン-4-イル-フェニルアミノ；シアノフェニルアミノ、特に3-シアノフェニルアミノ、4-シ
 アノフェニルアミノ；エトキシフェニルアミノ、特に4-エトキシフェニルアミノ；ジメト
 キシフェニルアミノ、特に3,4-ジメトキシフェニルアミノ；フェノキシフェニルアミノ、 50

特に4-フェノキシフェニルアミノ；及びフルオロエトキシフェニルアミノ、特に2-フルオロ-3-エトキシフェニルアミノから選択され；

-NH-Hetは最も好ましくは以下の群：キノリニルアミノ、特にキノリン-3-イルアミノ、キノリン-5-イルアミノ、キノリン-8-イルアミノ；ピリジニルアミノ、特にピリジン-3-イルアミノ；及びメトキシピリジニルアミノ、特に6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノから選択され；

-C₃₋₇シクロヘテロアルキルは最も好ましくはピペリジノ、特にN-ピペリジノであり；そして

-NH-C₁₋₆アルキルは好ましくはプロピルアミノ、特に2-プロピルアミノであり、

R₃において；

-C₁₋₆アルキルは最も好ましくは以下の群：メチル及びエチルから選択され；

-O-C₁₋₆アルキルは最も好ましくはメトキシであり；

-S-C₁₋₆アルキルは最も好ましくはメチルスルファニルであり、そしてハロゲン是最も好ましくはクロロである。

10

【0020】

特に好ましい本発明の化合物は以下のものである：

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

7-クロロ-2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチルスルファニル-キノリン-3-カルボン酸；

2-(4-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

20

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸アミド；

2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

7-メトキシ-2-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；

7-メトキシ-2-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-6-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-エチル-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

7-メトキシ-2-m-トリルアミノ-キノリン-3-カルボン酸；

30

2-(4-エトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-(4-シクロヘキシル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-(2-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-(4-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-(4-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

7-メトキシ-2-(キノリン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；

2-(4-ヨード-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

7-メトキシ-2-(ピリジン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；

40

7-メトキシ-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；

7-メトキシ-2-(キノリン-8-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；

7-メトキシ-2-(キノリン-5-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3,4-ジメチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-(4-エトキシ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

7-メトキシ-2-ピペリジン-1-イル-キノリン-3-カルボン酸；及び

7-メトキシ-2-プロピルアミノ-キノリン-3-カルボン酸。

【0021】

50

上記段落の化合物は上記と同一の順序で以下のようにも命名することができる：

2-(3-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(3-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-7-クロロ-キノリン；
 2-(3-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-7-メチルチオ-キノリン；
 2-(4-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(3-クロロアニリノ)-3-カルボキシアミド-7-メトキシ-キノリン；
 2-(4-クロロベンジルアミノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(4-フェノキシアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(4-ホルホルンアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(3-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-キノリン；
 2-(3-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-7-メチル-キノリン；
 2-(3-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-6-メトキシ-キノリン；
 2-(3-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-7-エチル-キノリン；
 2-(3-シアノアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(3-メチルアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(4-エトキシアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(4-シクロヘキシルアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(4-フルオロアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(2-クロロアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(4-エチルアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(3-エチルアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(4-シアノアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(3-アミノキノリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(4-ヨードアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(3-アミノピリジノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(5-アミノ-2-メトキシピリジノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(8-アミノキノリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(5-アミノキノリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(3,4-ジメトキシアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(3,4-ジメチルアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(2-フルオロアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-(2-フルオロ-3-エトキシアニリノ)-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；
 2-ピペリジノ-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン；及び
 2-プロピルアミノ-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリン。

10

20

30

【0022】

さらに特に好ましい本発明の化合物は以下のものである：

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-クロロ-2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチルスルファニル-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-m-トリルアミノ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-シクロヘキシル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

40

50

2-(4-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-ヨード-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(ピリジン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-8-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-5-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；及び
 2-(4-エトキシ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸。

10

【0023】

最も特に好ましい本発明の化合物は以下のものである：

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチルスルファニル-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-m-トリルアミノ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-ヨード-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-8-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-5-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；及び
 2-(4-エトキシ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸。

20

【0024】

本発明は式(I)の化合物のすべての水和物、溶媒和物、複合体、多形体(polymorphs)及びプロドラッグを含む。プロドラッグとは、式(I)の活性親薬物がin vivoで放出される、何らかの共有結合をした化合物である。本発明の化合物のプロドラッグとして、ケトン誘導体、特にケタール又はヘミケタールが含まれる。

30

【0025】

本発明の化合物中のキラル中心の存在がもたらす、鏡像体及びジアステレオマーを含むすべての形態の異性体が発明中に包含されることを想定している。本発明の化合物はラセミ混合物、鏡像体富化混合物として使用してもよいが、又は周知の技法を使用してラセミ混合物を分離して、個別の鏡像体を単独で使用してもよい。

【0026】

本発明の化合物がケト-エノール互変異性体などの互変異性体として存在する場合は、平衡状態にあるか一方の形態が優勢であるかにかかわらず、それぞれの互変異性体が発明内に含まれることを想定している。

40

【0027】

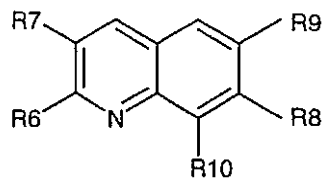
本発明はまた、YAK1及びYAK3キナーゼの一方又は両方の病理学的レベルに起因する疾患の治療方法を提供するものであって、この方法はその治療を必要とする動物、特に哺乳動物、最も特にヒトに、1以上の式IIの化合物を投与することを含む。上記で定義した式Iの化合物の外に、式IIの化合物は式IのR₁がさらに以下の群：ハロゲン、C₁₋₆アルキル及びアリールから選択される化合物を含む。

【0028】

したがって、本発明方法で使用する式IIの化合物は便宜上以下のように定義される：

50

【化 2】



(II)

【0029】

10

[式中、

R₆は：-NH-C₁₋₆アルキル、-NH-C₃₋₇シクロアルキル、-NH-C₃₋₇シクロヘテロアルキル、-NH-アリール、-NH-Het、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₃₋₇シクロアルキル、-O-C₃₋₇シクロヘテロアルキル、-O-アリール、-O-Het、-S-C₁₋₆アルキル、-S-C₃₋₇シクロアルキル、-S-C₃₋₇シクロヘテロアルキル、-S-アリール、-S-Het、C₁₋₆アルキル、アリール、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₃₋₇シクロヘテロアルキル、及びハロゲンからなる群より選択され；

R₇は：-CO₂H、-CONH₂、-CHNOH、-CO₂R'、-CH₂OH、-CHO、-CONHR''、-CONHCOR''、及び-CO NHSO₂R''からなる群より選択され；

R₈は：-H、-OH、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₇シクロアルキル、アリール、Het、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₃₋₇シクロアルキル、-O-アリール、-O-Het、-S-C₁₋₆アルキル、-S-C₃₋₇シクロアルキル、-S-アリール、-S-Het、-NH-C₁₋₆アルキル、-NH-C₃₋₇シクロアルキル、-NH-アリール、-NH-Het及びハロゲンからなる群より選択され；

20

R₉は：-H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₇シクロアルキル、アリール、Het、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₃₋₇シクロアルキル、-O-アリール、-O-Het、-S-C₁₋₆アルキル、-S-C₃₋₇シクロアルキル、-S-アリール、-S-Het、-NH-C₁₋₆アルキル、-NH-C₃₋₇シクロアルキル、-NH-アリール、-NH-Het及びハロゲンからなる群より選択され；

R₈及びR₉は、独立して、O、N、及びSからなる群より選択される0-3個のヘテロ原子を含む5~7員環を形成してもよく；

R₁₀は、H及びハロゲンの群より選択され；

R'は：C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、及びC₃₋₇シクロヘテロアルキルからなる群より選択され；そして、

30

R''は：C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロヘテロアルキル、アリール、及びHetからなる群より選択される。]

の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物。

【0030】

本発明方法で好ましく使用されるのは式IIの化合物であって、ここで式中のものが以下の場合である；

R₆は好ましくは以下の群：-NH-C₁₋₆アルキル、-NH-アリール、-NH-Het、-O-アリール、-O-Het、-S-アリール、-S-Het、-C₃₋₇シクロヘテロアルキル、及びハロゲンから選択され；

R₇は好ましくは以下の群：-CO₂H、-CONH₂、及び-CO₂R'から選択され；

40

R₈は好ましくは以下の群：-H、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、及びハロゲンから選択され；

R₉は好ましくは以下の群：-H、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、及びハロゲンから選択され、

R₇が-CO₂R'の場合、R'は好ましくは以下の群：-C₁₋₆アルキル、及び-C₃₋₇シクロアルキルから選択される。

【0031】

本発明方法でさらに好ましく使用されるのは式IIの化合物であって、ここで式中のものが以下の場合である；

R₆はさらに好ましくは以下の群：-NH-C₁₋₆アルキル、-NH-アリール、-NH-Het、-C₃₋₇シク

50

ロヘテロアルキル、及びハロゲンから選択され；

R₇はさらに好ましくは以下の群：-CO₂H及び-CONH₂から選択され；

R₈はさらに好ましくは以下の群：-H、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、及びハロゲンから選択され；

R₉はさらに好ましくは以下の群：-H及びハロゲンから選択され、その上さらに好ましくはR₉はHであり；

R₁₀はさらに好ましくは-Hであり、

R₆中、ハロゲンがクロロの場合；

R₇は以下の群：-CO₂H、-CONH₂、-CHNOH及び-CO₂R'から選択され；

R₈は以下の群：-H、-OH、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₃₋₇シクロアルキル、-S 10
-C₁₋₆アルキル、及びハロゲンから選択され；

R₉は以下の群：-H、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル（最も好ましくは-C₁₋₆アルキルが-CH₃）、-S-C₁₋₆アルキル（最も好ましくは-C₁₋₆アルキルが-CH₃）、及びハロゲンから選択され；そして

R₁₀は以下の群：-H及びハロゲンから選択される。

【0032】

本発明方法の使用にその上さらに好ましいのは以下の場合の式IIの化合物である。

【0033】

R₆において：

-NH-アリールは最も好ましくは以下の群：メチルフェニルアミノ、特に3-メチルフェニル 20
アミノ（*m*-トリルアミノとしても知られている）；エチルフェニルアミノ、特に3-エチル
フェニルアミノ、4-エチルフェニルアミノ；シクロヘキシルフェニルアミノ、特に4-シク
ロヘキシルフェニルアミノ；ジメチルフェニルアミノ、特に3,4-ジメチルフェニルアミノ
；クロロフェニルアミノ、特に2-クロロフェニルアミノ、3-クロロフェニルアミノ、4-ク
ロロフェニルアミノ；フルオロフェニルアミノ、特に2-フルオロフェニルアミノ、4-フル
オロフェニルアミノ；ヨードフェニルアミノ、特に4-ヨードフェニルアミノ；クロロベン
ジルアミノ、特に4-クロロベンジルアミノ；モルホリノフェニルアミノ、特に4-モルホリ
ン-4-イル-フェニルアミノ；シアノフェニルアミノ、特に3-シアノフェニルアミノ、4-シ
アノフェニルアミノ；エトキシフェニルアミノ、特に4-エトキシフェニルアミノ；ジメト
キシフェニルアミノ、特に3,4-ジメトキシフェニルアミノ；フェノキシフェニルアミノ、 30
特に4-フェノキシフェニルアミノ；及びフルオロエトキシフェニルアミノ、特に2-フルオ
ロ-3-エトキシフェニルアミノから選択され；

-NH-Hetは最も好ましくは以下の群：キノリニルアミノ、特にキノリン-3-イルアミノ、キ
ノリン-5-イルアミノ、キノリン-8-イルアミノ；ピリジニルアミノ、特にピリジン-3-イ
ルアミノ；及びメトキシピリジニルアミノ、特に6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノから
選択され；

-C₃₋₇シクロヘテロアルキルは最も好ましくはピペリジノ、特にN-ピペリジノであり；

-NH-C₁₋₆アルキルは好ましくはプロピルアミノ、特に2-プロピルアミノであり；そして
ハロゲンは好ましくはクロロであり、そして、

R₈において：

-C₁₋₆アルキルは最も好ましくは以下の群：メチル及びエチルから選択され；

-O-C₁₋₆アルキルは最も好ましくはメトキシであり；

-S-C₁₋₆アルキルは最も好ましくはメチルスルファニルであり、そして

ハロゲンは最も好ましくはクロロである。

【0034】

本発明方法で使用するのに特に好ましい本発明の化合物は以下のものである：

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

2-クロロ-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；

7-クロロ-2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチルスルファニル-キノリン-3-カルボン酸；

- 2-(4-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸アミド；
 2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸；
 2-クロロ-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-6-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-エチル-キノリン-3-カルボン酸； 10
 2-(3-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-m-トリルアミノ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-シクロヘキシル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸； 20
 2-(4-ヨード-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(ピリジン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-8-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-5-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3,4-ジメチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エトキシ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-ピペリジン-1-イル-キノリン-3-カルボン酸；及び 30
 7-メトキシ-2-プロピルアミノ-キノリン-3-カルボン酸。

【0035】

2-クロロ-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸は2-クロロ-3-カルボキシ-7-メトキシ-キノリンと命名することもでき；そして2-クロロ-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸は2-クロロ-3-カルボキシ-7-メチル-キノリンと命名することもできる。

【0036】

本方法での使用にさらに特に好ましい本発明の化合物は以下のものである：

- 2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-クロロ-2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチルスルファニル-キノリン-3-カルボン酸； 40
 2-(4-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-クロロ-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-m-トリルアミノ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-シクロヘキシル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸； 50

2-(4-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-ヨード-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(ピリジン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-8-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-5-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；及び
 2-(4-エトキシ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸。

10

【0037】

本方法での使用に最も特に好ましい本発明の化合物は以下のものである：

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチルスルファニル-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-クロロ-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-m-トリルアミノ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(3-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(4-ヨード-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-8-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 7-メトキシ-2-(キノリン-5-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸；
 2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸；及び
 2-(4-エトキシ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸。

20

30

【0038】

定義

「hYAK1キナーゼ」はヒトYAK1キナーゼを意味する。

【0039】

「hYAK3キナーゼ」はヒトYAK3キナーゼを意味する。

【0040】

本明細書で適用する「 C_{1-6} アルキル」は以下のものを含むことを意味する：置換及び非置換メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル及びt-ブチル、ペンチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル及びヘキシルならびにそれらの単純な脂肪族異性体。いずれの C_{1-6} アルキル基も場合によっては独立して1～6個のハロゲン、S、R'''、OR'''、又は $N(R''')$ で置換されていてもよい。この際、R'''は C_{1-6} アルキルである。

40

【0041】

本明細書で適用する「 C_{3-7} シクロアルキル」は以下のものを含むことを意味する：置換及び非置換シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン及びシクロヘプタン。

【0042】

本明細書で適用する「 C_{3-7} シクロヘテロアルキル」は、N、O及びSの群から選択される1～3個の環内ヘテロ原子（群）を持つ、3-、4-、5-、6-、及び7-員環を含むことを意味す

50

る。限定するわけではないが、その例として以下のものが含まれる：ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、アゼパン、オキセパン及びチエパン。

【0043】

「ハロゲン」はF、Cl、Br、及びIを意味する。

【0044】

「Ar」又は「アリール」は場合によって以下の1以上で置換されていてもよいフェニル、ベンジル又はナフチルを意味する：Ph、Het、Ph-C₀₋₆アルキル；Het-C₀₋₆アルキル；C₁₋₆アルコキシ；Ph-C₀₋₆アルコキシ；Het-C₀₋₆アルコキシ；OH、(CH₂)₁₋₆NR¹¹R¹²；O(CH₂)₁₋₆NR¹¹R¹²；C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、OR¹¹、N(R¹¹)₂、SR¹¹、CF₃、NO₂、CN、CO₂R¹¹、CON(R¹¹)、F、Cl、Br又はI；この際R¹¹及びR¹²はH、C₁₋₆アルキル、Ph-C₀₋₆アルキル、ナフチル-C₀₋₆アルキル又はHet-C₀₋₆アルキル；そしてR¹¹はH、フェニル、ナフチル、HetまたはC₁₋₆アルキルである。

10

【0045】

用語「-N-C₁₋₆アルキル」にはN上のモノ-及びジ-C₁₋₆アルキル置換が含まれ、N含有環式となるジ置換基、例えば次式のものが含まれる。

【化3】



20

【0046】

本明細書で使用する「Het」又は「ヘテロ環」は、安定な5-~7-員単環、安定な7-~10-員二環、又は安定な11-~18-員三環式ヘテロ環式環を意味し、これは飽和又は不飽和のいずれかであり、また炭素原子ならびにN、O及びSの群から選択される1~3個のヘテロ原子で構成され、この際窒素及び硫黄ヘテロ原子は場合によって酸化されていてもよく、また窒素ヘテロ原子は場合によって四級化されていてもよく、そして上記のいずれかのヘテロ環式環がベンゼン環1個に縮合している二環式基が含まれる。ヘテロ環式環は任意のヘテロ原子又は炭素原子に接続された結果、安定な構造を形成するものでもよく、また場合によって以下から選択される1又は2部分で置換されていてもよい：C₀₋₆Ar、C₁₋₆アルキル、R¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、CF₃、NO₂、CN、CO₂R¹³、CON(R¹³)、F、Cl、Br及びI、この場合R¹³は-H、フェニル、ナフチル、又はC₁₋₆アルキルである。こうしたヘテロ環の例として限定するわけではないが以下のものが含まれる：ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピラジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリル、キヌクリジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンズオキサゾリル、フリル、ピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンズオキサゾリル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、及びオキサジアゾリル、さらにトリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾル、イミダゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル及びテトラジニル。これらは慣用の化学合成法によって取得し得るもので、また安定である。本明細書で適用する用語、ヘテロ原子は酸素、窒素及び硫黄を意味する。

30

40

【0047】

用語「R₃及びR₄」（同様に「R₆及びR₉」）はO、N及びSの群から独立して選択された0~3個のヘテロ原子を含む5~7員環を形成することができ、これらとして限定するわけではないが、以下のものが含まれる：メチレンジオキシ、イミダゾリル、ピロリル、ジヒドロピロリル、チオフェニル、ジヒドロチオフェニル、フラニル、ジヒドロフラニル又はトリア

50

ジニル。

【 0 0 4 8 】

いくつかの基名を本明細書で略号で記載している。例えば、t-Buはターシャリブチル基を意味し、Phはフェニル基を意味する。

【 0 0 4 9 】

いくつかの試薬名を本明細書で略号で記載している。DMFはジメチルホルムアミドを意味し、DMSOはジメチルスルホキシドを意味する。

【 0 0 5 0 】

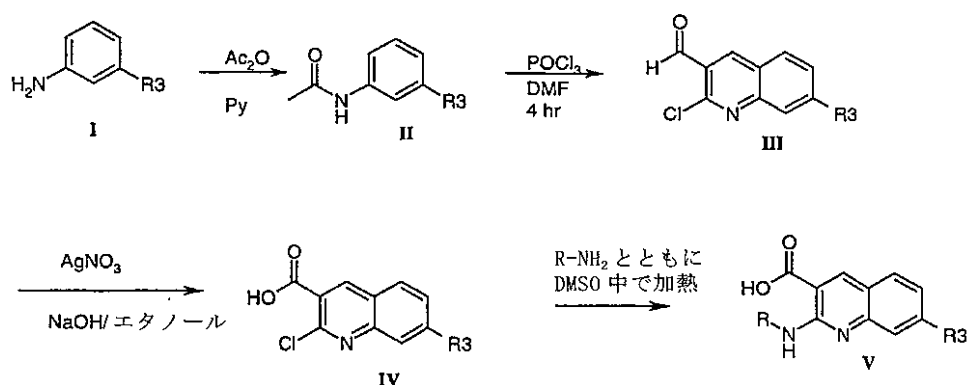
製造方法

式 I の化合物の製造方法をスキーム 1 ～ 3 に示す。

10

【 化 4 】

スキーム 1



20

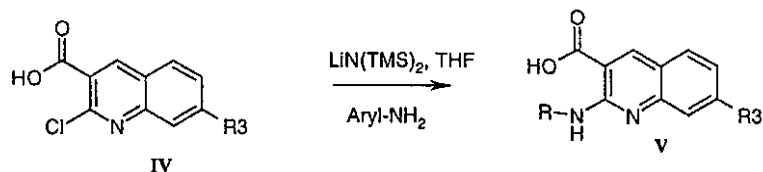
【 0 0 5 1 】

全般的に、本明細書で使用する合成方法は、置換カルボキシキノリンの製造方法についての、J.C.S.Perkin I, 1981, 5, 1520-30, 及びJ.Het.Chem. 1991, 28(5), 1339-40, に詳述されているものである。簡単に述べると、置換アニリン(I)をピリジン中の無水酢酸でアシル化し、相当するアセトアニリド(II)を生成させる。アセトアニリド(II)をDMF中のP
 OCl₃で処理して、2-クロロ-3-ホルミルキノリン(III)を生成させる。塩基性エタノール中のAgNO₃での酸化によって、対応する2-クロロ-3-カルボキシキノリン(IV)を生成させる。この2-塩化物をDMSO中のアリアルもしくはアルキルアミンと置換して、それに相当する2-置換キノリン(V)を生成させることができる(スキーム 1)。

30

【 化 5 】

スキーム 2



40

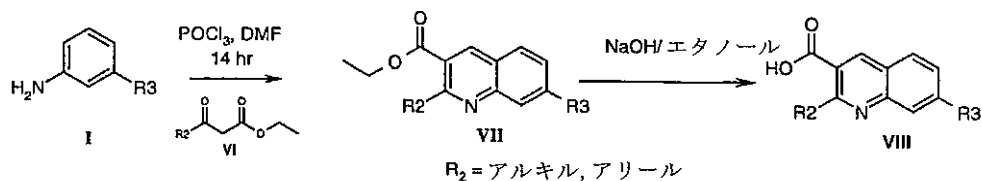
【 0 0 5 2 】

別法として、スキーム 2 の新規方法を使用することができる。ここでは、2-クロロ-3-カルボキシキノリン(IV)をTHF(-70℃～室温)中の過剰のリチウムヘキサメチルジシラザンの存在中でアリアルアミンで処理し、2-置換キノリン(V)を生成させる(スキーム 2)。アルキルアミンについては、リチウムヘキサメチルジシラザンに代えて、過剰の特定のアルキルアミンのリチウム塩を使用する。この新規方法については、実施例 13 でさらに開示する。

50

【化 6】

スキーム 3



10

【0053】

R₂ がアルキル又はアリールの場合、アニリン I を POCl₃ 及びケトエステル VI で処理して、VII を生成させ、次にこれを加水分解によって VIII に変換することができる。

【0054】

本明細書で使用する出発物質は、市販されているか、又は当業者に周知の慣用方法によって製造されるもので、また Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-VI (Wiley-Interscience 発行) などの標準的参考書から知ることができる。

【0055】

式 I の化合物の酸付加塩は親化合物及び過剰の以下のような酸から、好適な溶媒中で、標準的手法で製造される：塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸又はメタンスルホン酸。

20

【0056】

本発明の有用性

本発明は、式 I の化合物少なくとも 1 種及び薬学的に許容される担体、賦形剤もしくは希釈剤を含む医薬組成物をも提供する。これらの医薬組成物は本発明の治療方法において有用である。式 II の化合物少なくとも 1 種及び薬学的に許容される担体、賦形剤もしくは希釈剤を含む医薬組成物も本発明の治療方法において有用である。したがって、式 I 又は式 II の化合物少なくとも 1 種を医薬の製造に使用することができる。本明細書中、前記のようにして製造した式 I 又は式 II の化合物の医薬組成物を、非経口投与用の溶液又は凍結乾燥粉末として製剤化することができる。粉末は、使用前に好適な希釈剤又はその他の薬学的に許容される担体の添加によって、再構成することができる。液体製剤は緩衝化、等張、水性溶液とすることができる。好適な希釈剤の例は、標準等張生理食塩水、標準水中 5 % デキストロース、又は緩衝化酢酸ナトリウムもしくはアンモニウム溶液である。こうした製剤は特に非経口投与に好適であるが、経口投与用に使用しても、定用量吸入器又は吹き入れ用ネブライザーに入れてもよい。以下のような賦形剤を添加するのが望ましい：ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ヒドロキシセルロース、アカシア、ポリエチレングリコール、マンニトール、塩化ナトリウム、又はクエン酸ナトリウム。

30

【0057】

あるいは、経口投与用に、この化合物をカプセル化、錠剤化するか、エマルジョンもしくはシロップとして製造することができる。薬学的に許容される固体又は液体担体を添加して、組成物を強化又は安定化するか、組成物の製造を容易にすることもできる。固体担体として、澱粉、ラクトース、硫酸カルシウム二水和物、白土、ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸、タルク、ペクチン、アカシア、アガー又はゼラチンが含まれる。液体担体として、シロップ、落花生油、オリーブ油、生理食塩水及び水が含まれる。担体としてグリセリルモノステアレートもしくはグリセリルジステアレートなどを単独で又はワックスと併用した、持続放出物質も含まれる。固体担体の量は変動するが、好ましくは単位投与量について約 20 mg ~ 約 1 g である。医薬製剤は、錠剤形態については磨砕、混合、顆粒化及び必要ならば圧縮、又は硬質ゼラチンカプセル形態については磨砕、混合及び充填が関与する、慣用の製薬技法にしたがって、製造される。液体担体を使用する場合、製剤はシロップ、エリキシル、エマルジョン、又は水性もしくは非水性懸濁液の形態とす

40

50

る。こうした液体製剤は直接投与するか、又は軟質ゼラチンカプセル内に充填することができる。

【0058】

直腸投与用に、本発明の化合物をカカオバター、グリセリン、ゼラチンもしくはポリエチレングリコールなどの賦形剤と配合して、坐剤に成型することもできる。

【0059】

式I及び式IIの化合物はhYAK1及びhYAK3キナーゼの一方又は両方の阻害剤として有用である。本発明は、この化合物の医薬組成物及び製剤を含む、この化合物の有用な組成物及び製剤をも提供する。

【0060】

本発明の化合物は、hYAK1及びhYAK3キナーゼの一方又は両方が関与する疾病状態、特に以下のような造血系の疾患を治療するのに有用である：腎不全によるか自己免疫などの慢性疾患による貧血、又は癌及び薬物原因の貧血、赤血球増加症、骨髓異形性症候群、再生不良性貧血ならびに骨髓抑制症；血球減少症。また男性生殖力（fertility）の調節、特に避妊の達成目的のためにも有用である。

【0061】

本発明は、hYAK1及びhYAK3キナーゼの一方又は両方の病理学的レベルに起因する疾病状態、特に以下のような造血系の疾患の治療方法をも提供する：腎不全によるか自己免疫などの慢性疾患による貧血、又は癌及び薬物原因の貧血、赤血球増加症、骨髓異形性症候群、再生不良性貧血ならびに骨髓抑制症；血球減少症。また男性生殖力の調節、特に避妊の達成目的のための方法も提供する。この方法はこの治療を必要とする動物、特に哺乳動物、最も特定するとヒトに、式IIの化合物1種以上を投与することを含む。

【0062】

本発明方法は造血系の疾病、特に貧血症を治療するのに特に有用である。こうした貧血症として、再生不良性貧血及び骨髓異形性症候群を含む群から選択される貧血症が含まれる。こうした貧血として、貧血が癌、白血病及びリンパ腫からなる群から選択される原発性疾患の結果である場合のものも含まれる。また、こうした貧血として、貧血が腎疾患、不全もしくは損傷からなる群から選択される原発性疾患の結果である場合のものも含まれる。こうした貧血として、貧血が化学療法又は放射線治療、特に化学療法が癌の化学療法又はHIV感染のAZT治療の結果である場合のものが含まれる。こうした貧血として、貧血が骨髓移植又は幹細胞移植の結果である場合のものが含まれる。こうした貧血として、新生・乳幼児（newborn infants）貧血も含まれる。こうした貧血として、ウイルス、真菌、微生物又は寄生虫感染の結果であるものも含まれる。

【0063】

本発明は正常赤血球数の増強方法を提供する。こうした増強は、多様な目的、特に輸血のための患者の準備、及び手術のための患者の準備の医療目的として望ましい。

【0064】

本発明は、hYAK1及びhYAK3の一方又は両方の正常レベルを低下させて、所望の医療効果、特に避妊目的での男性生殖力の制御を達成する方法を提供する。

【0065】

本発明にしたがって、効果的な量の式IIの化合物を投与して、特定の症状又は疾病に関係するhYAK1及び/又はhYAK3キナーゼを阻害する。もちろん、この投与量は化合物の投与形式にしたがって、さらに改変されることとなる。例えば、急性治療のためには、式IIの化合物の非経口投与が好ましい。水もしくは生理食塩水中5%デキストロス中の化合物、又は好適な賦形剤を伴う同様の製剤の静脈注入が最も効果的である。ただし、筋内ボラス注射も有用である。典型的には、非経口投与量は、hYAK1及び/又はhYAK3を阻害するのに有効な濃度になるように、血漿中の薬物の濃度を維持できる方法で、約0.01～約100 mg/kg、好ましくは0.1～10 mg/kgである。化合物は、1日の合計投与量が約0.4～約400 mg/kg/日を達成するレベルで毎日1～4回投与される。治療上有効な本発明の化合物の正確な量、及びその化合物が最良の投与となる経路は、治療上効果を持つために必要な濃度と薬

10

20

30

40

50

物の血中レベルを比較することによって、当業者が容易に決定することができる。

【0066】

本発明の化合物のプロドラッグを任意の好適な方法によって製造することができる。プロドラッグ部分がケトン官能性、特にケタル及びノ又はヘミアセタルである場合は、慣用の方法によって変換を成し遂げることができる。

【0067】

本発明の化合物は、薬物の濃度が骨再吸収を抑制するか、本明細書に開示したその他のいずれかの治療上の指標を達成するために十分であるように、患者に経口投与することもできる。典型的には、化合物を含有する医薬組成物を、患者の症状に適合する様相で、約0.1~約100 mg/kgの経口用量で投与する。好ましくは、経口投与量は約0.5~約20 mg/kgとなる。本発明の化合物を本発明にしたがって投与するならば、許容し得ない毒性影響は何ら予想されない。

10

【0068】

生物学的アッセイ

本発明の化合物をいくつかの生物学的アッセイの1つで試験して、所定の薬理学的効果を示すのに必要な化合物の濃度を決定することができる。

【0069】

リン受容体としてSer164を使用するキナーゼアッセイ

Ser164ペプチドの取得源

Ser164 (LGGRDSRSGSPMARR-OH) ペプチドをCalifornia Peptide Research Inc. (Napa, CA) から購入し、HPLCによってその純度を決定した。このペプチドは15アミノ酸を含有し、その算出分子量は1601.82ダルトンだった。固体サンプルを氷冷キナーゼアッセイバッファー（後記参照）中 5 mMになるように溶解し、分注して、使用まで-20 で保存した。

20

【0070】

酵素の取得源

1) hYAK1: DET1/DET2タグ付き全長hYAK1をDrosophila sf9細胞中で発現させ、Niカラムクロマトグラフィーを使用して純度>95%まで精製した。精製タンパク質はSDSゲル上で見かけの分子量が62 kDaの単一バンドとして泳動した。使用までサンプルを-80 で保存した。

2) hYAK3: グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) ノファクターXaタグ付きhYAK3Bをバキュロウイルス細胞中で発現させ、Glutathione Sepharose 4Bカラムクロマトグラフィーを使用して純度約50%まで精製し、その後Ni-NTAカラムクロマトグラフィーにかけた。使用までサンプルを-80 で保存した。

30

3) 酵母hYAK1: 全長及びアミノ末端切断（アミノ酸148-807、Nと命名）ヘマグルチニン (HA) タグ付き酵母hYAK1をそれぞれ、内在性YAK1遺伝子及び3種のPKA遺伝子をすべて欠失しているS.cerevisiae株中で発現させた。実験用の培養物を液体Sc-His中でOD₆₀₀が1.0以上まで増殖させ、Sc-His g/rで洗浄し、Sc-His g/r中に当初の容積の2倍になるように再懸濁し、室温で16~24時間増殖させた。細胞をH₂Oで1回洗浄し、使用までペレットを-80 で保存した。溶菌液を調製するため、細胞ペレットを解凍し、溶菌バッファー (LB) (50 mM Tris pH7.5、150 mM NaCl、それぞれ10 µg/mlのアプロチニン、ロイペプチン及びTLCK、0.1 mM PMSF、50 mM NaF、1 mM バナジン酸Na、10 mM -グリセロホスフェート含有) 中、1 ml/当初培養物 100 mlになるように再懸濁した。酸洗浄殺菌ガラスビーズ 0.5 mlを添加した後、30秒間隔で10回のボルテックスによって、細胞を破壊した。NP40を最終濃度 2%になるように添加した後、4 で30~50分振盪した。溶菌液を高速遠心分離によって清澄化し、使用まで上清を-80 で保存した。それぞれの形態のYAK1を界面活性剤抽出物から抗HA mAbを使用して、免疫沈降させた。

40

【0071】

酵母YAK1についての免疫複合体タンパク質キナーゼアッセイ

酵母細胞抽出物を、抗HAタグ付き抗体 4 µg及び1% NP-40を含有するLB中のプロテインAアガロース (GIBCO-BRL) の20%懸濁液 100 µlとともに、4 で一晩振盪させることによ

50

って、免疫沈降させた。次にサンプルをLBで1回、及び塩基性キナーゼアッセイバッファー（25 mM Hepes, pH7.5; 1 mM DTT; 10 mM β -グリセロールホスフェート; 0.2 mM NaV）で1回、洗浄した。洗浄した免疫複合体を、0.1 mM ATP、3 μ Ci [γ - 32 P]ATP、10 mM MgCl₂ プラスウシMBPもしくはSer164ペプチドのいずれかを含有する塩基性キナーゼバッファー 20 μ l中に懸濁した。30℃で15分のインキュベーション後、0.15 Mリン酸バッファー 20 μ lを添加することによって、反応を停止させた。各サンプル 20 μ lをホスホセルロース（p81）フィルター上にスポットすることによって、リン酸化基質を単離した。フィルターを75 mMリン酸で3回、その後H₂Oで3回洗浄し、 β -シンチレーションカウンターを使用して、 32 Pの取り込みをカウントした。

【0072】

精製hYAK1及びhYAK3のキナーゼアッセイ

96ウェル Minisorpプレート（Costar, Catalog No.3356）中で、アッセイを実施した。（容積30 μ lの）反応混合物は、最終濃度で25 mM Hepesバッファー, pH7.5; 0.2 mM バナジン酸Na; 10 mM MgCl₂; 1 mM DTT; 10 mM β -グリセロールホスフェート; 0.1% BSA; 0.1 mM ATP、2.5 μ Ci [γ - 32 P]ATP; 精製hYAK1（1~5 ng/アッセイ）又は精製hYAK3（50~100 ng/アッセイ）; ならびに下記の濃度及び図の凡例にしたがって使用したウシMBPもしくはSer164ペプチドのいずれかを含有した。反応物を37℃で20分インキュベートし、0.3 Mリン酸バッファー 10 μ lを添加することによって、反応を停止させた。各サンプル 20 μ lをp81フィルター上にスポットすることによって、リン酸化基質を単離し、前記の詳細にしたがって処理した。

これと同一のアッセイをFlashPlateフォーマットで実施することができる。この場合、プレートをMBP又はSer164ペプチドでコーティングする。これは炭酸ナトリウムバッファー、pH8.8に溶解したいずれかの基質 100 μ l中、4℃で一晩インキュベートすることによる。MBPでコーティングする場合は、100 μ g/ml MBPを使用し、各ウェルについて100 μ l（10 μ g）MBPでウェルをコーティングした。Ser164でコーティングする場合は、0.4 mg/ml（0.25 mM）を使用し、各ウェルについて100 μ l（40 μ g）Ser164でウェルをコーティングした。FlashPlateアッセイプロトコルの1例及び典型的な結果を以下に示す。

【0073】

FlashPlateプロトコル

1. 上記のようにMBPもしくはSer164でのMaxisorpプレート（Nunk, Immunoplate, Maxisorp（商標））のコーティング。
2. キナーゼアッセイバッファー（KB）：25 mM Hepes, pH7.5; 0.2 mM NaV; 10 mM β -グリセロールホスフェート; 1 mM ピロリン酸Na、で1回のプレートの洗浄。
3. 酵素（Ni-hYAK1、KBで希釈）、DMSO又は阻害剤（KB中）の添加、及び氷上で30分の維持。
4. Mg/ATPを含有するKBを[最終濃度]が0.1 mM [γ - 32 P]ATP及び10 mM MgCl₂になるように添加。
5. 室温で1~2時間振盪しながらインキュベート。
6. 吸引及び6 X 0.5 ml KB洗浄。
7. FPリーダーでの33P取り込みの読み取り。
8. ブランク = 酵素非添加。
9. 反応容積：25、50又は100 μ l。
10. 0.5又は1.0 μ Ci 33P / 0.1 mM ATP。
11. （プレートコーティングにおいて）塩基性FPよりもMBP-FPの方が良好。
12. （いくつかの時間での）37℃のインキュベーションの方が不良。
13. 室温でのその他のインキュベーション時間は不良。

【0074】

結果：

各キナーゼはMBPよりもずっと高い比活性でSer164ペプチドをリン酸化した（図1）。両基質を同時に変更し、各基質濃度の関数として酵素速度を調整することによって、hYak1

10

20

30

40

50

反応の定常状態の速度定数を算出した。リン酸受容体としてSer164による二重逆数プロット ($1/[基質]$ 対 $1/V$) を図 2 に示す。その結果の GraphFit 分析で、以下の定常状態速度定数が算出された：

$K_m [ATP] = 42 \pm 7 \text{ uM}$.

$K_m [S164] = 160 \pm 14 \text{ uM}$.

$V_{max} = 51 \pm 6 \text{ umol/mg}$.

$k_{cat} = 160 \pm 19 \text{ min}^{-1}$.

【 0 0 7 5 】

FlashPlateの典型的な結果を以下に示す。

【 0 0 7 6 】

FlashPlateの典型的な結果

ノイズ対シグナル比： >7倍

ブランク： 30~80 cpm

[Ni-hYAK1]： 100 u1反応について20 ng/反応物 (5 nM) 以下
25 u1反応について8 ng/反応物 (5 nM) 以下

33P： 0.5 uCi以下

キナーゼ阻害剤： 試験管アッセイに匹敵する効力：

SKF-108752 IC50 : 0.1 ug hYAK1 : 0.19 uM

0.3 ug hYAK1 : 0.13 uM ; 0.16 uM

K252a IC50 : (0.3 ug hYAK1) : 0.552 uM ; 0.427 uM

比活性： 酵素 20 ngで、MBPは 58 ± 3 (n=6) 及びSer164は $484 \pm 63 \text{ nmol/mgタンパク質 (n=6)}$ を産生

DMSO： 3%まで影響無し

変動性： <10% (ウェル間及びプレート間)

本化合物の IC_{50} は、上記のアッセイで測定して、hYAK1に関して約0.01~約10 uM、hYAK3に関して約0.03~約10 uMである。

当業者としては、1 uM未満の IC_{50} を提示するいずれの化合物でもその後の研究のための先導化合物の可能性があるものとみなし、また0.05 uM未満の IC_{50} を提示する阻害剤を、許容される病理学的 / 毒物学的プロファイル及びin vivo活性があるものと仮定して、薬物開発用の候補薬物であるものとみなす。

【 0 0 7 7 】

ヒトコロニー形成単位-赤血球 (CFU-E) アッセイ

Histopaque1077で遠心分離したヒト骨髄からの軽密度細胞を洗浄し、X-vivo培地に 2.5×10^6 細胞 / mlで再懸濁した。最終濃度が以下のX-Vivo培地中の細胞 (2.5×10^5 / ml)、ウシ胎仔血清 (25%)、ウシ血清アルブミン (1%) 及びメチルセルロース (0.8%) を24ウェルTCディッシュ (Nunc) に1ウェルについて0.4 mlの容量で添加した。本発明の化合物をX-Vivo培地中に希釈し、このウェルに最終濃度1及び10 uMで添加した。全ウェルに2 U/ml エリスロポエチン (EPO) を含有させた。培養物を37°、5% CO_2 、5% O_2 で7日間インキュベートした。顕微鏡検査によって、8個を超えるヘモグロビン化赤血球細胞の群として、コロニーを同定した。

【 0 0 7 8 】

結果：

ヒト骨髄培養物への2-クロロ-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸の添加は、CFU-Eアッセイによると、赤血球コロニーの再生を増強した (図 3)。2 U/ml エリスロポエチンの存在

10

20

30

40

50

中で、10 μ M 2-クロロ-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸はCFU-E再生を50%増強した。このアッセイでCFU-E再生を増強する本発明の化合物は、本明細書で上に開示したような造血系の疾患の治療にとって有用であるものと見られる。

【実施例】

【0079】

以下の合成例中、特に指示しない限り、全出発物質は市販材料から取得した。これ以上詳述しなくても、当業者ならば、前記の記述を使用して、本発明を完全に利用することができるものと確信する。これらの実施例は本発明を説明するために示すものであって、その範囲を限定するためのものではない。発明者らが保有する権利については、以下の請求の範囲を引用するものとする。

10

【0080】

実施例 1

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

(a) 2-クロロ-3-ホルミル-7-メトキシ-キノリン

刊行物 *J.C.S. Perkin 1*, 1981, No.5, 1520-30、に概説されている方法を使用して、標記の化合物を製造した。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 10.51 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、7.85 (d, $J = 9$ Hz, 1H)、7.37 (s, 1H)、7.27 (d, $J = 12$, 1H)、3.99 (s, 3H)。

(b) 2-クロロ-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸

J. Het. Chem. 1991, 28(5), 1339-40、に概説されている方法に従って、実施例 1 a からの物質を使用して、標記の化合物を製造した。ESMS $m/e[M+H]^+ = 238.5$ 。

20

(c) 2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸

実施例 1b からの物質 (600 mg, 2.54 mmol) 及び 3-クロロアニリン (275 μ L, 2.54 mmol) をキシレン 20 mL 中、140 $^\circ\text{C}$ で 14 時間加熱した。反応物を冷却し、蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、 CHCl_3 中 20% MeOH) によって精製し、標記の化合物を取得した。ESMS $m/e[M+H]^+ = 329.5$ 。

【0081】

実施例 2

7-クロロ-2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例 1 (a)-(c) に概説した操作法に従って、工程 1 (a) で 3'-クロロアセトアニリド、及び工程 (c) の溶媒として DMSO を使用して、標記の化合物を製造した。ESMS $m/e[M+H]^+ = 333.5$ 。

30

【0082】

実施例 3

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチルスルファニル-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例 1 (a)-(c) の操作法に従って、工程 1 (a) で 3'-メチルチオアセトアニリド、及び工程 (c) の溶媒として DMSO を使用して、標記の化合物を製造した。ESMS $m/e[M+H]^+ = 344.87$ 。

【0083】

実施例 4

2-(4-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

工程 (c) で溶媒として DMSO を、及び 4-クロロアニリンを使用した以外は、実施例 1 (a)-(c) の操作法にしたがって、標記の化合物を製造した。ESMS $m/e[M+H]^+ = 329.6$ 。

40

【0084】

実施例 5

2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸アミドの製造

実施例 (1) からの物質 (128 mg, 0.35 mmol) を、HBtU を使用して、Rink アミド樹脂に接着させた。反応物を 48 時間振盪し、 CH_2Cl_2 、MeOH 及び DMF で洗浄した。樹脂を 95% 水性 TFA で 14 時間処理し、樹脂を濾別し、液体を蒸発させて、標記の化合物を取得した。ESMS $m/e[M+H]^+ = 328.6$ 。

【0085】

50

実施例 62-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

工程(c)で溶媒としてDMSOを、及び4-クロロベンジルアミンを使用した以外は、実施例1(a)-(c)の操作法にしたがって、標記の化合物を製造した。ESMS $m/e[M+H]^+ = 343.7$ 。

【0086】

実施例 77-メトキシ-2-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸の製造

工程(c)で溶媒としてDMSOを、及び4-フェノキシアニリンを使用した以外は、実施例1(a)-(c)の操作法にしたがって、標記の化合物を製造した。ESMS $m/e[M+H]^+ = 387.6$ 。

【0087】

10

実施例 87-メトキシ-2-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸の製造

工程(c)で溶媒としてDMSOを、及び4-モルホリノアニリンを使用した以外は、実施例1(a)-(c)の操作法にしたがって、標記の化合物を製造した。ESMS $m/e[M+H]^+ = 380.6$ 。

【0088】

実施例 92-(3-クロロ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例1(a)-(c)の操作法に従って、工程1(a)でアセトアニリド、及び工程(c)の溶媒としてDMSOを使用して、標記の化合物を製造した。ESMS $m/e[M+H]^+ = 299.6$ 。

【0089】

20

実施例 102-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸の製造

(a) 2-クロロ-3-ホルミル-7-メチル-キノリン

3'-メチルアセトアニリド及びJ.C.S.Perkin 1, 1981, No.5, 1520-30、に概説されている方法を使用して、標記の化合物を製造した。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 10.34 (s, 1H)、8.81 (s, 1H)、8.14 (d, $J = 9$ Hz, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.58 (d, $J = 9$, 1H)、2.57 (s, 3H)。

(b) 2-クロロ-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸

J.Het.Chem. 1991, 28(5), 1339-40、に概説されている方法に従って、実施例10aからの物質を使用して、標記の化合物を製造した。LC ESMS $m/e[M+H]^+ = 222.5$ 。

30

(c) 2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸

実施例10bからの物質 (370 mg, 1.67 mmol) 及び3-クロロアニリン (268 μL , 2.51 mmol) をDMSO 5 mL中、140 °で14時間加熱した。反応物を冷却し、調製用hplc (YMC CombiPrep ODS-A、5分、勾配20-95% CH_3CN / 0.1% TFA含有 H_2O) によって精製した。ESMS $m/e[M+H]^+ = 312.95$ 。

【0090】

実施例 112-(3-クロロ-フェニルアミノ)-6-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例1(a)-(c)の操作法に従って、工程1(a)でp-アセトアニシジド、及び工程(c)の溶媒としてDMSOを使用して、標記の化合物を製造した。ESMS $m/e[M+H]^+ = 329.6$ 。

40

【0091】

実施例 122-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7-エチル-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例1(a)-(c)の操作法に従って、工程1(a)でp-アセトアニシジド、及び工程(c)の溶媒としてDMSOを使用して、標記の化合物を製造した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 327.2$ 。

【0092】

実施例 132-(3-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

THF (5.5 mL) 中の実施例1bからの物質 (250 mg, 1.05 mmol) 及び3-アミノベンゾニトリル (140 mg, 1.1 mmol) をヘキサン中の1.0 M $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ 5.5 mLで-78 °で処理し、生成 50

した溶液を室温まで徐々に加温した。24時間後、溶媒を蒸発させ、残渣を調製用hplcによって精製して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 320$ 。

【0093】

実施例 14

7-メトキシ-2-m-トリルアミノ-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えてm-トルイジンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 309$ 。

【0094】

実施例 15

2-(4-エトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

10

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて4-エトキシアニリンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 339$ 。

【0095】

実施例 16

2-(4-シクロヘキシル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて4-シアノヘキシルアニリンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 377$ 。

【0096】

実施例 17

2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

20

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて4-フルオロアニリンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 313$ 。

【0097】

実施例 18

2-(2-クロロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて2-クロロアニリンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 329$ 。

【0098】

実施例 19

2-(4-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

30

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて4-エチルアニリンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 323$ 。

【0099】

実施例 20

2-(3-エチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて3-エチルアニリンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 323$ 。

【0100】

実施例 21

2-(4-シアノ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

40

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて4-アミノベンゾニトリルを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 320$ 。

【0101】

実施例 22

7-メトキシ-2-(キノリン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて3-アミノキノリンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 346$ 。

【0102】

実施例 23

2-(4-ヨード-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

50

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて4-ヨードアニリンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 421$ 。

【0103】

実施例 2 4

7-メトキシ-2-(ピリジン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて3-アミノピリジンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 296$ 。

【0104】

実施例 2 5

7-メトキシ-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸の製造

10

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて5-アミノ-2-メトキシピリジンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 326$ 。

【0105】

実施例 2 6

7-メトキシ-2-(3-アセトアミノ-アミノフェニル)-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて3-アセトアミノアニリンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 352$ 。

【0106】

実施例 2 7

7-メトキシ-2-(キノリン-8-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸の製造

20

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて8-アミノキノリンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 346$ 。

【0107】

実施例 2 8

7-メトキシ-2-(キノリン-5-イルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて5-アミノキノリンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 346$ 。

【0108】

実施例 2 9

2-(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

30

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて3,4-ジメトキシアニリンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 355$ 。

【0109】

実施例 3 0

2-(3,4-ジメチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて3,4-ジメチルアニリンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 323$ 。

【0110】

実施例 3 1

2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

40

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて2-フルオロアニリンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 313$ 。

【0111】

実施例 3 2

2-(4-エトキシ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例13の操作法に従って、3-アミノベンゾニトリルに代えて2-フルオロ-3-エトキシアニリンを使用して、標題の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 357$ 。

【0112】

実施例 3 3

7-メトキシ-2-ピペリジン-1-イル-キノリン-3-カルボン酸の製造

50

工程(c)で溶媒としてDMSOを、及びピペリジンを使用した以外は、実施例1(a)-(c)の操作法にしたがって、標記の化合物を製造した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 287.2$ 。

【0113】

実施例34

2-プロピルアミノ-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

工程(c)で溶媒としてDMSOを、及びプロピルアミンを使用した以外は、実施例1(a)-(c)の操作法にしたがって、標記の化合物を製造した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 261.0$ 。

【0114】

実施例35

2-(3-クロロアニリノ)-7-エトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

10

(a) 2-クロロ-3-ホルミル-7-エトキシ-キノリン

実施例1(a)に記載されている方法を使用して、標記の化合物を製造した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 236$ 。

(b) 2-クロロ-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸

実施例1(b)に記載されている方法を使用して、標記の化合物を製造した。ESMS $m/e[M+H]^+ = 253$ 。

(c) 2-(3-クロロアニリノ)-7-エトキシ-キノリン-3-カルボン酸

実施例13の操作法に従って、実施例35bからの2-クロロ-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸及び3-アミノベンゾニトリルに代えて3-クロロアニリンを使用して、標記の化合物を取得した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 343$ 。

20

【0115】

実施例36

2-メチル-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸の製造

(a) 2-メチル-7-メトキシ-2-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル

Synthetic Communications 1987, 17(14), 1647-1653、に概説されている方法を使用して、標記の化合物を製造した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 246.2$ 。

(b) 2-メチル-7-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸

上記からの物質(2g)をエタノールに溶解し、1N NaOH(水性)9 mLで処理した。反応物を室温で12時間撹拌した。反応物を蒸発させ、CHCl₃に懸濁させた。生成物を1N HCl(水性)で沈殿させた。LCMS $m/e[M+H]^+ = 218.2$ 。

30

【0116】

実施例37

2,7-ジメチル-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例36(a)-(b)の操作法に従って、工程36(a)でm-トルイジンに交換して、標記の化合物を製造した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 202.0$ 。

【0117】

実施例38

7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-3-カルボン酸の製造

実施例36(a)-(b)の操作法に従って、工程36(a)でエチルベンゾイルアセテートに交換して、標記の化合物を製造した。LCMS $m/e[M+H]^+ = 280.2$ 。

40

【0118】

上記の説明及び実施例は、本発明の化合物をどのようにして製造し、また使用するかを完全に開示している。しかし、本発明は本明細書で上に記載した特定の実施形態に限定されるものではなく、以下の請求の範囲内でのそれらのすべての改変が含まれる。本明細書中に引用した雑誌、特許及びその他の刊行物の各種の参考文献は当技術水準を含んでおり、記載全体を参照として、本明細書に組み込むものとする。

【図面の簡単な説明】

【0119】

【図1】 MBP及びSer164ペプチドに対するhYAK1、hYAK3及び酵母YAK1の活性を示す図である。アッセイ毎に精製hYAK1 5 ng及び精製hYAK3 100 ngを使用した。FLもしくはDN酵母YA

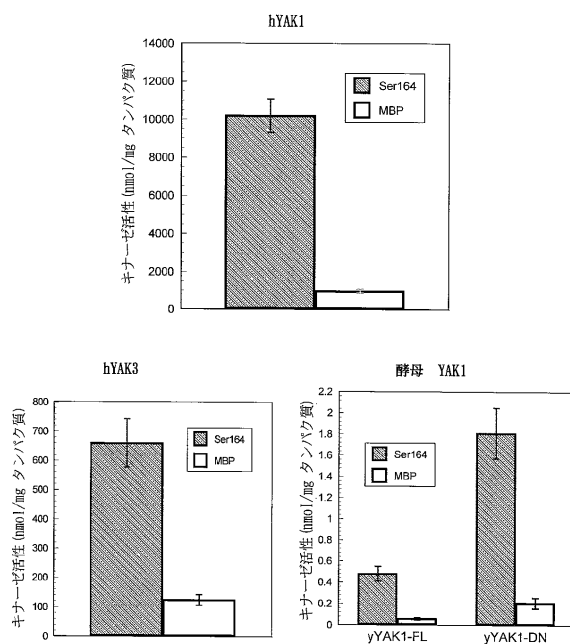
50

K1のいずれかを発現する酵母細胞の粗抽出物からのタンパク質 100 ugについて、抗HA mAb免疫複合体キナーゼアッセイを実施した。ATPの濃度は100 μ M、Ser164は0.5mMで使用し、MBPは10 ug / 1 反応 (18.5 μ M) とした。

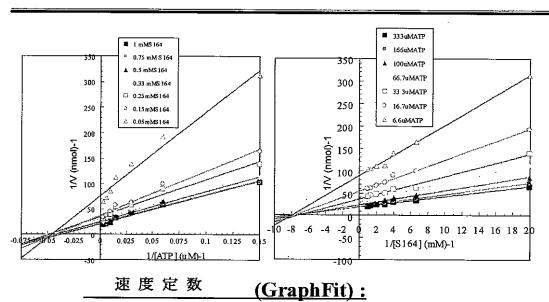
【図2】リン酸受容体としてS164ペプチドを使用した二重逆数プロット ($1/V$ 対 $1/[基質]$) を示す図である。

【図3】エリスロポエチンの存在中で、2-クロロ-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸がCFU-Eの形成を増強することを示す図である。2 U/mlエリスロポエチン及び0、1もしくは10 μ M 2-クロロ-7-メチル-キノリン-3-カルボン酸の存在中で増殖させたヒト骨髓培養物から再生したCFU-Eコロニーの数を測定した。

【図1】



【図2】

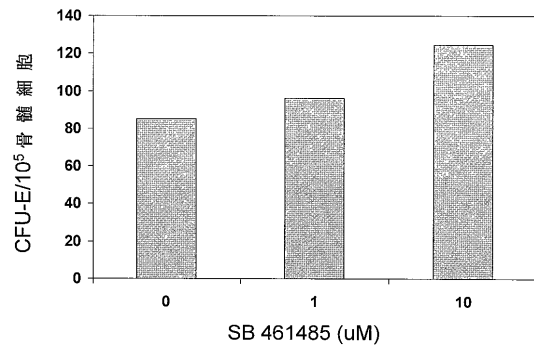


速度定数 (GraphFit):

$$K_m[ATP] = 42 \pm 7 \mu M \quad K_m[S164] = 160 \pm 14 \mu M$$

$$V_{max} = 51 \pm 6 \mu mol/mg \quad k_{cat} = 160 \pm 19 \text{ min}^{-1}$$

【 図 3 】



【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
17 October 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/081728 A2

- (51) International Patent Classification: C12Q (74) Agent: STERCHO, Yuriy, P.; UW2220, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US02/10657 (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU, HK, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, P, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 4 April 2002 (04.04.2002) (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/282,229 6 April 2001 (06.04.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US).
- (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BRYAN, Deborah, L. [US/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US); BURGESS, Joelle, L. [US/US]; 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US); CALLAHAN, James, F. [US/US]; 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US).
- Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/081728 A2

(54) Title: QUINOLINE INHIBITORS OF HYAK1 AND HYAK3 KINASES

(57) Abstract: This invention relates to novel quinoline inhibitors of hYAK1 and hYAK3 kinases and pharmaceutically acceptable salts, hydrates or solvates thereof, pharmaceutical compositions thereof, and methods of treatment of diseases in which an excessive amount of either such kinase is a factor.

WO 02/081728

PCT/US02/10657

QUINOLINE INHIBITORS OF hYAK1 AND hYAK3 KINASES**FIELD OF THE INVENTION**

This invention relates to novel quinoline inhibitors of hYAK kinases. Such compounds are particularly useful for treating disease states in which hYAK1 and/or hYAK3 kinases are implicated, especially diseases of the hematopoietic systems, including anemias due to renal insufficiency or to chronic disease, such as autoimmunity or cancer and drug-induced anemias, polycythemia, myelodysplastic syndrome, aplastic anemia and myelosuppression; cytopenia; neurodegeneration; and also for controlling male fertility, especially for the purpose of achieving contraception.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The YAK family of serine/threonine protein kinases represent a novel family of dual specificity protein kinases with unique structural, enzymatic, and probably functional features was identified (Becker and Joost (1999) *Prog. Nucl. Acid Res.* **62**, 1-17). Four members of this subfamily have been identified by large scale screening of human cDNA libraries using yeast YAK1 sequence, and have been termed h (human)Yak1, 2, 3, and 4. See U.S. Pat. Nos. 5,972,606 (hYAK1), 6,001,623 (hYAK2), and 5,965,420 (hYAK3). In the yeast *S. cerevisiae* YAK1 functions as a negative regulator of cell growth (Garrett, S., Menold, M.M., and Broach, J. (1991) *Mol. Cell. Biol.* **11**, 4045-4051). Deletion of the three PKA genes (*tpk1*, *tpk2*, and *tpk3*) in yeast causes cell cycle arrest at G₁ while this growth defect is alleviated by removal of the YAK1 gene (Garrett, S., and Broach, J. (1989) *Gene Dev.* **3**, 1336-1348). Recent data indicates that yYAK1 expression is controlled by two transcription factors MSN2/4 which are negatively regulated by PKA, thus yYAK1 acts downstream of PKA (Smith, A., Ward, M.P. and Garrett, S. (1998) *EMBO J.* **17**, 3556-3564). While the means by which yYAK1 inhibits cell growth is still not known, overexpression of yYAK1 suppresses cell cycle arrest in late mitotic mutants activity (*cdc15*, *cdc5*, *dbf2*, and *tem1*) defective in anaphase-promoting complex (APC) (Jaspersen, S.L. Charles, J.F., Tinker-Kulberg, R.L., and Morgan, D.O. (1998) *Mol. Biol. of the Cell.* **9**, 2803-2817). Recent work in Dictyostelium has uncovered a yYAK1 homolog which is required for the transition from growth to development giving support to the involvement of this family of kinases in cell growth (Souza, G.M., Lu, S. and Kuspa, A. (1998) *Development* **125**, 2291-2302).

Human multi-tissue northern blot analysis indicated that hYAK1 is expressed as a ~10 kb, 7.0 kb and 2.6 kb transcript. The multiple transcripts are not due to cross-

WO 02/081728

PCT/US02/10657

hybridization with other YAK family members since the 3' UTR was used as a probe and the closest known homolog to hYAK1, hYAK3, shares only 62% identity with hYAK1 at the nucleotide level. In addition, alternatively spliced forms were identified within the 3' UTR indicating that the multiple transcripts are due to alternative splicing within the

5 untranslated regions. The most abundant transcripts were found in skeletal muscle and heart followed by pancreas, placenta, brain and lung. Multiple transcripts of the same apparent size were also seen in various osteoblastoid (HOS, MG63, Hob), stromal (TF274) and chondrocyte (C20A4) cell lines confirming that hYAK1 is expressed in these tissues. In situ hybridization studies were done using ³⁵S-labeled riboprobes on cryosections of human

10 bone and giant cell tumor. Autoradiographic development times were extended (3 weeks) to compensate for the generally low level of mRNA expression of hYAK1 kinase observed in the initial studies. In human fetal bone and osteophyte, various osteoblast populations were strongly (3+) positive for the expression of hYAK1 kinase mRNA. Many other cell types including bone marrow and chondrocytes had varying levels of expression (1-2+). In giant

15 cell tumor, the diverse population of cell types including stromal, osteoblast precursors and osteoclasts were all positive (2+) for hYAK1 kinase expression.

Several lines of evidence from our research findings strongly suggest that hYAK1, like YAK1 in yeast functions as a negative regulator of cell cycle progression. Overexpression of wild type hYAK1 in cells causes a delay in exit from G2/M phase.

20 Conversely, hYAK1 kinase inhibitors selectively cause an accumulation of S phase cells. This in turn causes changes in the expression of bone specific markers and products from chondrocytes. Specifically, YAK1 inhibitors are expected to increase bone formation and/or to be chondroprotective.

Northern analysis was carried out to determine the distribution of hYAK3 mRNA in

25 human tissues. Membranes containing mRNA from multiple human tissues (Clontech #7760-1, #7759-1, and #7768-1) were hybridized to an hYAK3 probe and washed under high stringency conditions as directed. Hybridized mRNA was visualized by exposing the membranes to X-ray film. One major transcript at ~2.5 kb was present in testis, and transcripts of 2.5, 8 and 10 kb were present in bone and fetal liver. The transcripts were not visible in any

30 other tissues; however, dot blot analysis using a Human Master blot (Clontech #7770-1) indicated that hYAK3 is expressed in other tissues including skeletal muscle.

Investigations with primary cells and hematopoietic cell lines from both human and mouse indicate that cells of the erythroid lineage may predominantly account for the elevated hYAK3 expression. These data suggest that hYAK3 may have lineage-specific

35 function. In cell lines, hYAK3 is present at higher levels in cells with an erythroid phenotype than other hematopoietic lineages, including myeloid, monocytic and lymphoid

WO 02/081728

PCT/US02/10657

cell lines. This profile is completely distinct from hYAK1 which has been observed only at low constitutive levels in hematopoietic cells and tissues. EPO-treatment of human bone marrow in vitro leads to induction and sustained expression of hYAK3 message and hYAK3 protein. Splenocytes from mice made anemic by phenylhydrazine treatment become enriched in erythroid progenitors and exhibit increased expression of hYAK3. Increases in both message and protein accompany induction of erythroid differentiation in UT7-EPO cells.

In yeast, yYAK is a negative regulator of growth via the cell cycle. Consequently, we would anticipate that hYAK3 participates in cell cycle control, and/or commitment to differentiation. We predict that an antagonist of hYAK3 would have a positive effect on cell growth. Our data indicates that it also may be involved in terminal differentiation and growth arrest in hematopoietic cells, especially in the erythroid lineage. Therefore compounds which antagonize YAK3 function or activity may be therapeutically useful in treating conditions of hematopoietic cellular deficiency, such as anemias, including anemias due to renal insufficiency or to chronic disease, such as autoimmunity or cancer, neutropenia, cytopenia, drug-induced anemias, polycythemia, cancer and myelosuppression.

It now has been discovered that a certain novel quinoline inhibitors of hYAK1 and/or hYAK3 kinases are useful for treating diseases of the erythroid and hematopoietic systems, including anemias due to renal insufficiency or to chronic disease, such as autoimmunity or cancer and drug-induced anemias, polycythemia, myelodysplastic syndrome, aplastic anemia and myelosuppression; cytopenia; neurodegeneration; and are also useful for controlling male fertility, especially for the purpose of achieving contraception.

SUMMARY OF THE INVENTION

An object of the present invention is to provide novel quinoline inhibitors of hYAK1 and/or hYAK3 kinases. The compounds of the present invention are useful for treating diseases which may be therapeutically modified by altering the activity of such kinases.

Accordingly, in the first aspect, this invention provides a compound, according to Formula I.

In another aspect, this invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound according to Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier.

In yet another aspect, this invention provides a method of treating diseases in which the disease pathology may be therapeutically modified by inhibiting hYAK1 and/or hYAK3

WO 02/081728

PCT/US02/10657

kinases with compounds of Formula II, which include the compounds of Formula I. In particular, the method includes treating diseases by inhibiting the activity of such kinases.

In still another aspect, the compounds of this invention are especially useful for treating diseases of the erythroid and hematopoietic systems, including anemias due to renal insufficiency or to chronic disease, such as autoimmunity or cancer and drug-induced anemias, polycythemia, myelodysplastic syndrome, aplastic anemia and myelosuppression; cytopenia; and are also useful for controlling male fertility, especially for the purpose of contraception.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

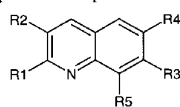
Figure 1 shows the activity of hYAK1, hYAK3, and yeast YAK1 against MBP and the Ser164 peptide. 5 ng purified hYAK1 and 100 ng purified hYAK3 were used per assay. Anti-HA mAb immune complex kinase assay was performed on 100 ug protein from crude extracts of yeast cells expressing either FL or DN yeast YAK1. Concentration of ATP was 100 uM, Ser164 was used at 0.5 mM, and MBP was at 10 ug/reaction (18.5 uM).

Figure 2 shows double reciprocal plots (1/V vs. 1/[substrate]) with S164 peptide as the phosphate acceptor.

Figure3 shows 2-Chloro-7-methyl-quinoline-3-carboxylic acid enhances CFU-E formation in the presence of erythropoietin. The number of CFU-E colonies recovered from human bone marrow cultures grown in the presence of 2 U/ml erythropoietin and 0, 1 or 10 uM 2-chloro-7-methyl-quinoline-3-carboxylic acid was measured.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides a compound of Formula (I):



(I)

wherein:

R₁ is selected from the group consisting of: -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-C₃₋₇ cycloalkyl, -NH-C₃₋₇ cycloheteroalkyl, -NH-aryl, -NH-Het, -O-C₁₋₆alkyl, -O-C₃₋₇ cycloalkyl, -O-C₃₋₇ cycloheteroalkyl, -O-aryl, -O-Het, -S-C₁₋₆ alkyl, -S-C₃₋₇ cycloalkyl, -S-C₃₋₇ cycloheteroalkyl, -S-aryl, -S-Het, -C₃₋₇ cycloalkyl and -C₃₋₇ cycloheteroalkyl;

WO 02/081728

PCT/US02/10657

- R₂ is selected from the group consisting of: -CO₂H, -CONH₂, -CHNOH, -CO₂R', -CH₂OH, -CHO, -CONHR", -CONHCOR", and -CONHSO₂R";
- R₃ is selected from the group consisting of: -H, -OH, -C₁₋₆alkyl, -C₃₋₇ cycloalkyl, 5 aryl, Het, -O-C₁₋₆alkyl, -O-C₃₋₇ cycloalkyl, -O-aryl, -O-Het, -S-C₁₋₆alkyl, -S-C₃₋₇ cycloalkyl, -S-aryl, -S-Het, -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-C₃₋₇ cycloalkyl, -NH-aryl, -NH-Het and halogen;
- R₄ is selected from the group consisting of: -H, -C₁₋₆alkyl, -C₃₋₇ cycloalkyl, aryl, 10 Het, -O-C₁₋₆alkyl, -O-C₃₋₇ cycloalkyl, -O-aryl, -O-Het, -S-C₁₋₆alkyl, -S-C₃₋₇ cycloalkyl, -S-aryl, -S-Het, -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-C₃₋₇ cycloalkyl, -NH-aryl, -NH-Het and halogen;
- R₃ and R₄ can form a 5 to 7 membered ring comprising 0-3 heteroatoms independently selected from the group consisting of: O, N, and S;
- R₅ is selected from the group -H and halogen;
- 15 R' is selected from the group consisting of: -C₁₋₆alkyl, -C₃₋₇cycloalkyl, and -C₃₋₇cycloheteroalkyl; and
- R" is selected from the group consisting of: -C₁₋₆alkyl, -C₃₋₇cycloalkyl, -C₃₋₇cycloheteroalkyl, aryl, and Het; or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.
- 20 Preferred are compounds of Formula I wherein:
- R₁ is preferably selected from the group consisting of: -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-aryl, -NH-Het, -O-aryl, -O-Het, -S-aryl, -S-Het, and -C₃₋₇ cycloheteroalkyl, ;
- R₂ is preferably selected from the group consisting of: -CO₂H, -CONH₂, and -CO₂R';
- 25 R₃ is preferably selected from the group consisting of: -H, -C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, -S-C₁₋₆alkyl, and halogen; and
- R₄ is preferably selected from the group consisting of: -H, -O-C₁₋₆alkyl, -S-C₁₋₆alkyl, and halogen.
- 30 When R₂ is -CO₂R', R' is preferably selected from the group consisting of: -C₁₋₆alkyl, and -C₃₋₇cycloalkyl.
- More preferred are compounds of Formula I wherein:
- 35 R₁ is more preferably selected from the group consisting of: -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-aryl, -NH-Het, and -C₃₋₇ cycloheteroalkyl, ;

WO 02/081728

PCT/US02/10657

R₂ is more preferably selected from the group consisting of: -CO₂H and -CONH₂;

R₃ is more preferably selected from the group consisting of: -H, -C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, -S-C₁₋₆alkyl, and halogen; and

R₄ is more preferably selected from the group consisting of: -H and halogen, even

5 more preferably R₄ is H; and

R₅ is more preferably -H.

Even more preferred are compounds of Formula I wherein, in R₁:

-NH-aryl is most preferably selected from the group consisting of:

10 methylphenylamino, especially 3-methylphenylamino (also known as m-tolylamino); ethylphenylamino, especially 3-ethylphenylamino, 4-ethylphenylamino; cyclohexylphenylamino, especially 4-cyclohexylphenylamino; dimethylphenylamino, especially 3,4-dimethylphenylamino; chlorophenylamino, especially 2-chlorophenylamino, 3-chlorophenylamino, 4-chlorophenylamino; 15 fluorophenylamino, especially 2-fluorophenylamino, 4-fluorophenylamino; iodophenylamino, especially 4-iodophenylamino; chlorobenzylamino, especially 4-chlorobenzylamino; morpholinophenylamino, especially 4-morpholin-4-ylphenylamino; cyanophenylamino, especially 3-cyanophenylamino, 4-cyanophenylamino; ethoxyphenylamino, especially 4-ethoxyphenylamino; 20 dimethoxyphenylamino, especially 3,4-dimethoxyphenylamino, phenoxyphenylamino, especially 4-phenoxyphenylamino; and fluoro-ethoxyphenylamino, especially 2-fluoro-3-ethoxyphenylamino;

-NH-Het is most preferably selected from the group consisting of:

25 quinolinylamino, especially quinolin-3-ylamino, quinolin-5-ylamino, quinolin-8-ylamino; pyridinylamino, especially pyridin-3-ylamino; and methoxy-pyridinylamino, especially 6-methoxy-pyridin-3-ylamino;

-C₃₋₇ cycloheteroalkyl is most preferably piperidino, especially N-piperidino; and

-NH-C₁₋₆alkyl is preferably propylamino, especially 2-propylamino; and

30

in R₃:

-C₁₋₆alkyl is most preferably selected from the group consisting of: methyl and ethyl;

-O-C₁₋₆alkyl is most preferably methoxy;

35 -S-C₁₋₆alkyl is most preferably methylsulfanyl; and halogen is most preferably chloro.

WO 02/081728

PCT/US02/10657

Especially preferred compounds of the present invention are:

- 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
5 7-Chloro-2-(3-chloro-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid; 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methylsulfanyl-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(4-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid amide
2-(4-Chloro-benzylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
10 7-Methoxy-2-(4-phenoxy-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid
7-Methoxy-2-(4-morpholin-4-yl-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(3-Chloro-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methyl-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(3-Chloro-phenylamino)-6-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
15 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-ethyl-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(3-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
7-Methoxy-2-m-tolylamino-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(4-Ethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(4-Cyclohexyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
20 2-(4-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(2-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(4-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(3-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(4-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
25 7-Methoxy-2-(quinolin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(4-Iodo-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
7-Methoxy-2-(pyridin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
7-Methoxy-2-(6-methoxy-pyridin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
7-Methoxy-2-(quinolin-8-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
30 7-Methoxy-2-(quinolin-5-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(3,4-Dimethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(2-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid; ,
2-(4-Ethoxy-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
35 7-Methoxy-2-piperidin-1-yl-quinoline-3-carboxylic acid; and 7-Methoxy-2-propylamino-quinoline-3-carboxylic acid.

WO 02/081728

PCT/US02/10657

The compounds in the paragraph above may also be named as follows, in the same order as above:

- 5 2-(3-chloroanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(3-chloroanilino)-3-carboxy-7-chloro-quinoline; 2-(3-chloroanilino)-3-carboxy-7-methylthio-quinoline;
2-(4-chloroanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(3-chloroanilino)-3-carboxamido-7-methoxy-quinoline;
10 2-(4-chlorobenzylamino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(4-phenoxyanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(4-morpholinanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(3-chloroanilino)-3-carboxy-quinoline;
2-(3-chloroanilino)-3-carboxy-7-methyl-quinoline;
15 2-(3-chloroanilino)-3-carboxy-6-methoxy-quinoline;
2-(3-chloroanilino)-3-carboxy-7-ethyl-quinoline;
2-(3-cyanoanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(3-methylanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(4-ethoxyanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
20 2-(4-cyclohexylanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(4-fluoroanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(2-chloroanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(4-ethylanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(3-ethylanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
25 2-(4-cyanoanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(3-aminoquinolino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(4-iodoanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(3-aminopyridino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(5-amino-2-methoxypyridino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
30 2-(8-aminoquinolino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(5-aminoquinolino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(3,4-dimethoxyanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(3,4-dimethylanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
2-(2-fluoroanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
35 2-(2-fluoro-3-ethoxyanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;

WO 02/081728

PCT/US02/10657

2-piperidino-3-carboxy-7-methoxy-quinoline; and 2-propylamino-3-carboxy-7-methoxy-quinoline.

More especially preferred compounds of the present invention are:

- 5 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
7-Chloro-2-(3-chloro-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid; 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methylsulfanyl-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(4-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
10 2-(4-Chloro-benzylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
7-Methoxy-2-(4-phenoxy-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(3-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
7-Methoxy-2-m-tolylamino-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(4-Ethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid
15 2-(4-Cyclohexyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(4-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(2-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(4-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(3-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
20 2-(4-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
7-Methoxy-2-(quinolin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(4-Iodo-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
7-Methoxy-2-(6-methoxy-pyridin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
7-Methoxy-2-(quinolin-8-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
25 7-Methoxy-2-(quinolin-5-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(2-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid; and
2-(4-Ethoxy-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid.

- 30 Most especially preferred compounds of the present invention are:

- 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methylsulfanyl-quinoline-3-carboxylic acid;
2-(4-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
35 2-(3-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
7-Methoxy-2-m-tolylamino-quinoline-3-carboxylic acid;

WO 02/081728

PCT/US02/10657

- 2-(4-Ethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(2-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 5 2-(3-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Iodo-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-8-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-5-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 10 2-(2-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid; and
 2-(4-Ethoxy-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid.

15 The present invention includes all hydrates, solvates, complexes, polymorphs and prodrugs of the compound of Formula (I). Prodrugs are any covalently bonded compounds which release the active parent drug according to Formula (I) *in vivo*. Prodrugs of the compound of the present invention include ketone derivatives, specifically ketals or hemiketals.

20 All forms of isomers resulting from the presence of a chiral center in the inventive compound, including enantiomers and diastereomers, are intended to be covered herein. The inventive compound may be used as a racemic mixture, an enantiomerically enriched mixture, or the racemic mixture may be separated using well-known techniques and an individual enantiomer may be used alone.

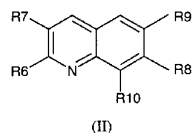
25 In the event that the present compound may exist in tautomeric forms, such as keto-enol tautomers, each tautomeric form is contemplated as being included within this invention whether existing in equilibrium or predominantly in one form.

The present invention also provides a method of treatment of diseases caused by
 30 pathological levels of either one or both YAK1 and YAK3 kinases, which method comprises administering to an animal, particularly a mammal, most particularly a human, in need thereof one or more compounds of Formula II. In addition to the above-identified compounds of Formula I, the compounds of Formula II comprise compounds wherein R₁ of Formula I is additionally selected from the group consisting of: halogen, C₁₋₆alkyl, and
 35 aryl.

WO 02/081728

PCT/US02/10657

Thus, the compounds of Formula II used in the present method may be conveniently defined as follows:



5

wherein:

R_6 is selected from the group consisting of: -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-C₃₋₇ cycloalkyl, -NH-C₃₋₇ cycloheteroalkyl, -NH-aryl, -NH-Het, -O-C₁₋₆alkyl, -O-C₃₋₇ cycloalkyl, -O-C₃₋₇ cycloheteroalkyl, -O-aryl, -O-Het, -S-C₁₋₆alkyl, -S-C₃₋₇ cycloalkyl, -S-C₃₋₇ cycloheteroalkyl, -S-aryl, -S-Het, C₁₋₆alkyl, aryl, -C₃₋₇ cycloalkyl, -C₃₋₇ cycloheteroalkyl, and halogen;

R_7 is selected from the group consisting of: -CO₂H, -CONH₂, -CHNOH, -CO₂R', -CH₂OH, -CHO, -CONHR'', -CONHCOR'', and -CONHSO₂R'';

R_8 is selected from the group consisting of: -H, -OH, -C₁₋₆alkyl, -C₃₋₇ cycloalkyl, aryl, Het, -O-C₁₋₆alkyl, -O-C₃₋₇ cycloalkyl, -O-aryl, -O-Het, -S-C₁₋₆alkyl, -S-C₃₋₇ cycloalkyl, -S-aryl, -S-Het, -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-C₃₋₇ cycloalkyl, -NH-aryl, -NH-Het and halogen;

R_9 is selected from the group consisting of: -H, -C₁₋₆alkyl, -C₃₋₇ cycloalkyl, aryl, Het, -O-C₁₋₆alkyl, -O-C₃₋₇ cycloalkyl, -O-aryl, -O-Het, -S-C₁₋₆alkyl, -S-C₃₋₇ cycloalkyl, -S-aryl, -S-Het, -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-C₃₋₇ cycloalkyl, -NH-aryl, -NH-Het and halogen;

R_8 and R_9 can form a 5 to 7 membered ring comprising 0-3 heteroatoms independently selected from the group consisting of: O, N, and S;

R_{10} is selected from the group consisting of: H and halogen;

R' is selected from the group consisting of: C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, and C₃₋₇cycloheteroalkyl; and

R'' is selected from the group consisting of: C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloheteroalkyl, aryl, and Het; or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

30

WO 02/081728

PCT/US02/10657

Preferably used in the present methods are the following compounds of Formula II wherein:

R₆ is preferably selected from the group consisting of: -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-aryl, -NH-Het, -O-aryl, -O-Het, -S-aryl, -S-Het, -C₃₋₇ cycloheteroalkyl, and halogen;

R₇ is preferably selected from the group consisting of: -CO₂H, -CONH₂, and -CO₂R';

R₈ is preferably selected from the group consisting of: -H, -C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, -S-C₁₋₆alkyl, and halogen; and

R₉ is preferably selected from the group consisting of: -H, -O-C₁₋₆alkyl, -S-C₁₋₆alkyl, and halogen.

10

When R₇ is -CO₂R', R' is preferably selected from the group consisting of: -C₁₋₆alkyl, and -C₃₋₇cycloalkyl.

More preferably used in the present methods are compounds of Formula II wherein:

R₆ is more preferably selected from the group consisting of: -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-aryl, -NH-Het, -C₃₋₇ cycloheteroalkyl and halogen;

R₇ is more preferably selected from the group consisting of: -CO₂H and -CONH₂;

R₈ is more preferably selected from the group consisting of: -H, -C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, -S-C₁₋₆alkyl, and halogen; and

R₉ is more preferably selected from the group consisting of: -H and halogen, even more preferably R₉ is H; and

R₁₀ is more preferably -H.

When, in R₆, halogen is chlorine:

R₇ is selected from the group consisting of: -CO₂H, -CONH₂, -CHNOH and -CO₂R';

R₈ is selected from the group consisting of: -H, -OH, -C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, -O-C₃₋₇ cycloalkyl, -S-C₁₋₆alkyl, and halogen;

R₉ is selected from the group consisting of: -H, -C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, most preferably wherein -C₁₋₆alkyl is -CH₃, -S-C₁₋₆alkyl, most preferably wherein -C₁₋₆alkyl is -CH₃, and halogen; and

R₁₀ is selected from the group consisting of: -H and halogen.

35

WO 02/081728

PCT/US02/10657

Even more preferred are compounds of Formula II used in the present method wherein, in R₆:

NH-aryl is most preferably selected from the group consisting of:

5 methylphenylamino, especially 3-methylphenylamino (also known as m-tolylamino); ethylphenylamino, especially 3-ethylphenylamino, 4-ethylphenylamino; cyclohexylphenylamino, especially 4-cyclohexylphenylamino; dimethylphenylamino, especially 3,4-dimethylphenylamino; chlorophenylamino, especially 2-chlorophenylamino, 3-chlorophenylamino, 4-chlorophenylamino; 10 fluorophenylamino, especially 2-fluorophenylamino, 4-fluorophenylamino; iodophenylamino, especially 4-iodophenylamino; chlorobenzylamino, especially 4-chlorobenzylamino; morpholinophenylamino, especially 4-morpholin-4-ylphenylamino; cyanophenylamino, especially 3-cyanophenylamino, 4-cyanophenylamino; ethoxyphenylamino, especially 4-ethoxyphenylamino; dimethoxyphenylamino, especially 3,4-dimethoxyphenylamino, 15 phenoxyphenylamino, especially 4-phenoxyphenylamino; and fluoroethoxyphenylamino, especially 2-fluoro-3-ethoxyphenylamino;

-NH-Het is most preferably selected from the group consisting of:

20 quinolinylamino, especially quinolin-3-ylamino, quinolin-5-ylamino, quinolin-8-ylamino; pyridinylamino, especially pyridin-3-ylamino; and methoxypyridinylamino, especially 6-methoxy-pyridin-3-ylamino;

-C₃₋₇ cycloheteroalkyl is most preferably piperidino, especially N-piperidino;

-NH-C₁₋₆alkyl is preferably propylamino, especially 2-propylamino; and halogen is preferably chloro; and

25 in R₈:

-C₁₋₆alkyl is most preferably selected from the group consisting of: methyl and ethyl;

-O-C₁₋₆alkyl is most preferably methoxy;

30 -S-C₁₋₆alkyl is most preferably methylsulfanyl; and halogen is most preferably chloro.

Especially preferred compounds of the present invention for use in the present methods are:

2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;

WO 02/081728

PCT/US02/10657

- 2-Chloro-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid; 7-Chloro-2-(3-chloro-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid; 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methylsulfanyl-quinoline-3-carboxylic acid;
- 2-(4-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 5 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid amide
- 2-(4-Chloro-benzylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 7-Methoxy-2-(4-phenoxy-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid
- 7-Methoxy-2-(4-morpholin-4-yl-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
- 2-(3-Chloro-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
- 10 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methyl-quinoline-3-carboxylic acid; 2-Chloro-7-methyl-quinoline-3-carboxylic acid;
- 2-(3-Chloro-phenylamino)-6-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-ethyl-quinoline-3-carboxylic acid;
- 2-(3-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 15 7-Methoxy-2-m-tolylamino-quinoline-3-carboxylic acid;
- 2-(4-Ethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 2-(4-Cyclohexyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 2-(4-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 2-(2-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 20 2-(4-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 2-(3-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 2-(4-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 7-Methoxy-2-(quinolin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
- 2-(4-Iodo-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 25 7-Methoxy-2-(pyridin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
- 7-Methoxy-2-(6-methoxy-pyridin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
- 7-Methoxy-2-(quinolin-8-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
- 7-Methoxy-2-(quinolin-5-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
- 2-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 30 2-(3,4-Dimethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 2-(2-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 2-(4-Ethoxy-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 7-Methoxy-2-piperidin-1-yl-quinoline-3-carboxylic acid; and 7-Methoxy-2-propylamino-quinoline-3-carboxylic acid.

35

WO 02/081728

PCT/US02/10657

2-Chloro-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid may also be named 2-chloro-3-carboxy-7-methoxy-quinoline; and 2-chloro-7-methyl-quinoline-3-carboxylic acid; may also be named 2-chloro-3-carboxy-7-methyl-quinoline.

- 5 More especially preferred compounds of the present invention for use in the present methods are:
- 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Chloro-2-(3-chloro-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid; 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methylsulfanyl-quinoline-3-carboxylic acid;
- 10 2-(4-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Chloro-benzylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(4-phenoxy-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-Chloro-7-methyl-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 15 7-Methoxy-2-m-tolylamino-quinoline-3-carboxylic acid;;
 2-(4-Ethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid
 2-(4-Cyclohexyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(2-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 20 2-(4-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Iodo-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
- 25 7-Methoxy-2-(6-methoxy-pyridin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-8-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-5-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(2-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid; and
- 30 2-(4-Ethoxy-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid.

Most especially preferred compounds of the present invention for use in the present methods are:

- 35 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methylsulfanyl-quinoline-3-carboxylic acid;

WO 02/081728

PCT/US02/10657

- 2-(4-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-Chloro-7-methyl-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-m-tolylamino-quinoline-3-carboxylic acid;
 5 2-(4-Ethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(2-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 10 2-(4-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Iodo-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-8-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-5-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(2-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid; and
 15 2-(4-Ethoxy-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid.

Definitions

- "hYAK1 kinase" means human YAK1 kinase.
 20 "hYAK3 kinase" means human YAK3 kinase.
 "C₁₋₆alkyl" as applied herein is meant to include substituted and unsubstituted methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl and t-butyl, pentyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl and hexyl and the simple aliphatic isomers thereof. Any C₁₋₆alkyl group may be optionally substituted independently by one to five halogens, SR^m, OR^m, or N(R^m)₂, where
 25 R^m is C₁₋₆alkyl.
 "C₃₋₇ cycloalkyl" as applied herein is meant to include substituted and unsubstituted cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and cycloheptane.
 "C₃₋₇ cycloheteroalkyl" as applied herein is meant to include 3-, 4-, 5-, 6-, and 7-membered rings having at least one, but no more than three, ring heteroatom(s) selected
 30 from the group consisting of: N, O, and S. Examples include, but are not limited to, piperidine, piperazine, morpholine, thiomorpholine, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, pyrrolidine, azepane, oxepane, and thiepane.
 "Halogen" means F, Cl, Br, and I.
 "Ar" or "aryl" means phenyl, benzyl or naphthyl, optionally substituted by one or
 35 more of Ph, Het, Ph-C₀₋₆alkyl; Het-C₀₋₆alkyl; C₁₋₆alkoxy; Ph-C₀₋₆alkoxy; Het-C₀₋

WO 02/081728

PCT/US02/10657

6alkoxy; OH, $(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{3-7}\text{cycloalkyl}$, OR^{11} , $\text{N}(\text{R}^{11})_2$, SR^{11} , CF_3 , NO_2 , CN , CO_2R^{11} , $\text{CON}(\text{R}^{11})$, F, Cl, Br or I; where R^{11} and R^{12} are H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{Ph-C}_{0-6}\text{alkyl}$, $\text{naphthyl-C}_{0-6}\text{alkyl}$ or $\text{Het-C}_{0-6}\text{alkyl}$; and R^{11} is H, phenyl, naphthyl, Het or $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$.

5 The term "-N-C₁₋₆alkyl" includes both mono- and di- C₁₋₆alkyl substitutions on



the N, including di-substitutions resulting in an N-containing cyclic ring, e.g.,

As used herein "Het" or "heterocyclic" represents a stable 5- to 7-membered monocyclic, a stable 7- to 10-membered bicyclic, or a stable 11- to 18-membered tricyclic heterocyclic ring which is either saturated or unsaturated, and which consists of carbon
10 atoms and from one to three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized, and the nitrogen heteroatom may optionally be quaternized, and including any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring. The heterocyclic ring may be attached at any heteroatom or carbon atom which results in the
15 creation of a stable structure, and may optionally be substituted with one or two moieties selected from C_{0-6}Ar , $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, OR^{13} , $\text{N}(\text{R}^{13})_2$, SR^{13} , CF_3 , NO_2 , CN , CO_2R^{13} , $\text{CON}(\text{R}^{13})$, F, Cl, Br and I, where R^{13} is -H, phenyl, naphthyl, or $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$. Examples of such heterocycles include, but are not limited to, piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, pyrrolyl, 4-piperidonyl,
20 pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, oxazolidinyl, oxazoliny, oxazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, thiazolidinyl, thiazoliny, thiazolyl, quinuclidinyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, benzoxazolyl, furyl, pyranyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, thienyl, benzoxazolyl, thiamorpholinyl sulfoxide, thiamorpholinyl sulfone, and oxadiazolyl, as well as triazolyl,
25 thiadiazolyl, oxadiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, triazinyl and tetrazinyl which are available by routine chemical synthesis and are stable. The term heteroatom as applied herein refers to oxygen, nitrogen and sulfur.

The term "R₃ and R₄ (as well as "R_g and R_g") can form a 5 to 7 membered ring comprising 0-3 heteroatoms independently selected from the group consisting of: O, N, and
30 S" includes, but is not limited to: methylenedioxy, imadazoyl, pyrrolyl, dihydropyrrolyl, thiophenyl, dihydrothiophenyl, furanyl, dihydrofuranyl or triazinyl.

Certain radical groups are abbreviated herein. Thus, t-Bu refers to the tertiary butyl radical, Ph refers to the phenyl radical.

WO 02/081728

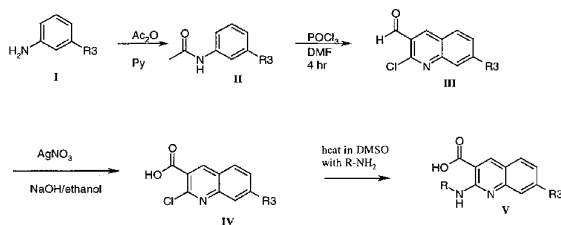
PCT/US02/10657

Certain reagents are abbreviated herein. DMF refers to dimethyl formamide, and DMSO refers to dimethyl sulfoxide.

Method of Preparation

5 Methods for preparing compounds of the Formula I are shown in Schemes 1-3

Scheme 1



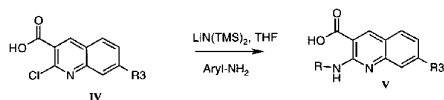
10

In general, the synthetic methods used herein are those detailed in *J.C.S. Perkin 1*, **1981**, 5, 1520-30 and *J. Het.Chem.* **1991**, 28(5), 1339-40 for preparing substituted carboxy quinolines. Briefly, a substituted aniline (I) is acylated with acetic anhydride in pyridine to give the resulting acetanilide (II). Treatment of the acetanilide (II) with POCl₃ in DMF gives a 2-chloride-3-formyl quinoline (III). Oxidation with AgNO₃ in basic ethanol gives the corresponding 2-chloride-3-carboxy quinoline (IV). The 2-chloro can be replaced with either aryl or alkyl amines in DMSO to give the resulting 2-substituted quinoline (V) (Scheme 1).

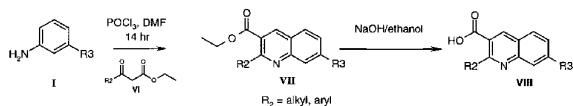
15

WO 02/081728

PCT/US02/10657

Scheme 2

- Alternatively, the novel method of Scheme 2 may be used, in which the 2-chloride-3-carboxy quinoline (IV) is treated with an aryl amine in the presence of excess of lithium hexamethyldisilazane in THF (-70 C to RT) to give the 2-substituted quinoline (V) (Scheme 2). For alkyl amines, excess of the lithium salt of the particular alkyl amine is used in place of lithium hexamethyldisilazane. The novel method is further disclosed in Example 13.

Scheme 3

- In the cases where R_2 is alkyl or aryl, the aniline I can be treated with POCl_3 and the keto ester VI to give VII which is subsequently converted by hydrolysis to VIII.
- The starting materials used herein are commercially available or are prepared by routine methods well known to those of ordinary skill in the art and can be found in standard reference books, such as the Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-VI (published by Wiley-Interscience).
- Acid addition salts of the compound of Formula I are prepared in a standard manner in a suitable solvent from the parent compound and an excess of an acid, such as hydrochloric, hydrobromic, hydrofluoric, sulfuric, phosphoric, acetic, trifluoroacetic, maleic, succinic or methanesulfonic acid.

Utility of the Present Invention

This invention also provides a pharmaceutical composition which comprises at least one compound according to Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent. These pharmaceutical compositions are useful in the methods of treatment of

WO 02/081728

PCT/US02/10657

this invention. Pharmaceutical compositions comprising at least one compound of Formula II and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent are also useful in the methods of treatment of this invention. Accordingly, at least one compound of Formula I or Formula II may be used in the manufacture of a medicament. Pharmaceutical compositions of a compound of Formula I or Formula II prepared as hereinbefore described may be formulated as solutions or lyophilized powders for parenteral administration. Powders may be reconstituted by addition of a suitable diluent or other pharmaceutically acceptable carrier prior to use. The liquid formulation may be a buffered, isotonic, aqueous solution. Examples of suitable diluents are normal isotonic saline solution, standard 5% dextrose in water, or buffered sodium or ammonium acetate solution. Such formulation is especially suitable for parenteral administration, but may also be used for oral administration or contained in a metered dose inhaler or nebulizer for insufflation. It may be desirable to add excipients such as polyvinylpyrrolidone, gelatin, hydroxy cellulose, acacia, polyethylene glycol, mannitol, sodium chloride, or sodium citrate.

Alternately, this compound may be encapsulated, tableted, or prepared in an emulsion or syrup for oral administration. Pharmaceutically acceptable solid or liquid carriers may be added to enhance or stabilize the composition, or to facilitate preparation of the composition. Solid carriers include starch, lactose, calcium sulfate dihydrate, terra alba, magnesium stearate or stearic acid, talc, pectin, acacia, agar or gelatin. Liquid carriers include syrup, peanut oil, olive oil, saline and water. The carrier may also include a sustained release material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or with a wax. The amount of solid carrier varies but, preferably, will be between about 20 mg to about 1 g per dosage unit. The pharmaceutical preparations are made following the conventional techniques of pharmacy involving milling, mixing, granulating, and compressing, when necessary, for tablet forms; or milling, mixing and filling for hard gelatin capsule forms. When a liquid carrier is used, the preparation will be in the form of a syrup, elixir, emulsion or an aqueous or non-aqueous suspension. Such a liquid formulation may be administered directly or filled into a soft gelatin capsule.

For rectal administration, the compound of this invention may also be combined with excipients such as cocoa butter, glycerin, gelatin or polyethylene glycols and molded into a suppository.

Compounds of Formula I and Formula II are useful as inhibitors of either one or both hYAK1 and hYAK3 kinases. The present invention also provides useful compositions and formulations of said compounds, including pharmaceutical compositions and formulations of said compounds.

WO 02/081728

PCT/US02/10657

The present compounds are useful for treating disease states in which either one or both hYAK1 and hYAK3 kinases are implicated, especially diseases of the hematopoietic system, including anemias due to renal insufficiency or to chronic disease, such as autoimmunity or cancer and drug-induced anemias, polycythemia, myelodysplastic syndrome, aplastic anemia and myelosuppression; cytopenia; and are also useful for controlling male fertility, especially for the purpose of achieving contraception.

The present invention also provides methods of treatment of diseases caused by pathological levels of either one or both YAK1 and YAK3 kinases, especially diseases of the hematopoietic system, including anemias due to renal insufficiency or to chronic disease, such as autoimmunity or cancer and drug-induced anemias, polycythemia, myelodysplastic syndrome, aplastic anemia and myelosuppression; cytopenia; and also a method of controlling male fertility, especially for the purpose of achieving contraception, which methods comprise administering to an animal, particularly a mammal, most particularly a human, in need thereof one or more compounds of Formula II.

The present method is especially useful in treating diseases of the hematopoietic system, particularly anemias. Such anemias include an anemia selected from the group comprising: aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. Such anemias also include those wherein the anemia is a consequence of a primary disease selected from the group consisting of: cancer, leukemia and lymphoma. Such anemias also include those wherein the anemia is a consequence of a primary disease selected from the group consisting of: renal disease, failure or damage. Such anemias include those wherein the anemia is a consequence of chemotherapy or radiation therapy, in particular wherein the chemotherapy is chemotherapy for cancer or AZT treatment for HIV infection. Such anemias include those wherein the anemia is a consequence of a bone marrow transplant or a stem cell transplant. Such anemias also include anemia of newborn infants. Such anemias also include those which are a consequence of viral, fungal, microbial or parasitic infection.

The present invention provides a method of enhancement of normal red blood cell numbers. Such enhancement is desirable for a variety of purposes, especially medical purposes such as preparation of a patient for transfusion and preparation of a patient for surgery.

The present invention also provides a method of lowering normal levels of either one or both hYAK1 and hYAK3 to achieve a desired clinical effect, especially controlling male fertility to achieve contraception.

In accordance with this invention, an effective amount of a compound of Formula II is administered to inhibit the hYAK1 and/or hYAK3 kinase implicated in a particular condition or disease. Of course, this dosage amount will further be modified according to

WO 02/081728

PCT/US02/10657

the type of administration of the compound. For example, for acute therapy, parenteral administration of the compound of Formula II is preferred. An intravenous infusion of the compound in 5% dextrose in water or normal saline, or a similar formulation with suitable excipients, is most effective, although an intramuscular bolus injection is also useful.

5 Typically, the parenteral dose will be about 0.01 to about 100 mg/kg preferably between 0.1 and 10 mg/kg, in a manner to maintain the concentration of drug in the plasma at a concentration effective to inhibit hYAK1 and/or hYAK3. The compound is administered one to four times daily at a level to achieve a total daily dose of about 0.4 to about 400 mg/kg/day. The precise amount of an inventive compound which is therapeutically
10 effective, and the route by which such compound is best administered, is readily determined by one of ordinary skill in the art by comparing the blood level of the agent to the concentration required to have a therapeutic effect.

Prodrugs of the compounds of the present invention may be prepared by any suitable method. Where the prodrug moiety is a ketone functionality, specifically ketals
15 and/or hemiacetals, the conversion may be effected in accordance with conventional methods.

The compounds of this invention may also be administered orally to the patient, in a manner such that the concentration of drug is sufficient to inhibit bone resorption or to achieve any other therapeutic indication as disclosed herein. Typically, a pharmaceutical
20 composition containing the compound is administered at an oral dose of between about 0.1 to about 100 mg/kg in a manner consistent with the condition of the patient. Preferably the oral dose would be about 0.5 to about 20 mg/kg. No unacceptable toxicological effects are expected when compounds of the present invention are administered in accordance with the present invention.

25

Biological Assays

The compounds of this invention may be tested in one of several biological assays to determine the concentration of compound which is required to have a given
30 pharmacological effect.

WO 02/081728

PCT/US02/10657

Kinase Assays Using Ser164 as the phosphoacceptor

The source of Ser164 peptide. The Ser164 (LGGRDSRSGSPMARR-OH) peptide was purchased from California Peptide Research Inc. (Napa, CA), and its purity was determined by HPLC. The peptide contained 15 amino acids, and its calculated molecular mass was 1601.82 dalton. Solid sample was dissolved at 5 mM in ice-cold kinase assay buffer (see later), aliquoted, and stored at -20 °C until use.

The source of enzyme:

1) hYAK1: DET1/DET2-tagged full length hYAK1 was expressed in *Drosophila* sf9 cells and purified to >95% purity using Ni column chromatography. The purified protein migrated on SDS gels as a single band an apparent molecular mass of 62 kDa. Samples were stored at -80 °C until use.

2) hYAK3: Glutathione-S-Transferase (GST)/Factor Xa-tagged hYAK3B was expressed in baculovirus cells and purified to about 50% purity using Glutathione Sepharose 4B column chromatography, followed by Ni-NTA column chromatography. Samples were stored at -80 °C until use.

3) Yeast YAK1: Full length and an amino-terminally truncated (amino acids 148-807, termed Δ N) hemagglutinin (HA)-tagged yeast YAK1 was each expressed in a strain of *S. cerevisiae* lacking the endogenous *YAK1* gene and all three *PKA* genes. Cultures for experiments were grown in liquid Sc-His to an OD₆₀₀ of at least 1.0, washed with Sc-His g/r, resuspended in Sc-His g/r to twice the original volume and grown for 16-24 h at RT. Cells were washed once with H₂O and the pellets stored at -80 °C until use. To prepare lysates, cell pellets were thawed and resuspended at 1 ml/100 ml of original culture in lysis buffer (LB) containing 50 mM Tris pH 7.5, 150 mM NaCl, 10 µg/ml each aprotinin, leupeptin and TLCK, 0.1 mM PMSF, 50 mM NaF, 1 mM Na vanadate, 10 mM β -glycerophosphate. Following the addition of 0.5 ml sterile acid-washed glass beads, cells were disrupted via ten, 30 sec intervals of vortexing. NP40 was added to a 2% final concentration followed by rocking at 4 °C for 30-50 min. Lysates were clarified by high speed centrifugation, and the supernatants were stored at -80 °C until use. Each form of yeast YAK1 was immunoprecipitated from the detergent extracts using anti-HA mAb.

Immune Complex Protein Kinase Assay for Yeast YAK1: Yeast cellular extracts were immunoprecipitated by rocking overnight at 4 °C with 4 µg of the anti-HA tag antibody and 100 µl of 20% suspension of protein A agarose (GIBCO-BRL) in LB that contained 1% NP-40. Samples were then washed twice with LB and once with basic kinase assay buffer (25 mM Hepes, pH 7.5; 1 mM DTT; 10 mM β -glycerol phosphate; 0.2 mM NaV). Washed immune complexes were suspended in 20 µl of basic kinase assay buffer

WO 02/081728

PCT/US02/10657

that contained 0.1 mM ATP, 3 μ Ci of [γ - 32 P]ATP, 10 mM MgCl_2 , plus either bovine MBP or the Ser164 peptide. After incubation for 15 min at 30 °C, the reactions were stopped by adding 20 μ l of 0.15 M phosphoric acid. Phosphorylated substrates were isolated by spotting 20 μ l of each sample on phosphocellulose (p81) filters. Filters were washed 3 times with 75 mM phosphoric acid followed by 3 times with H_2O , and counted for ^{32}P incorporation using β -scintillation counter.

Kinase assay of purified hYAK1 and hYAK3: Assay was performed in 96 well Minisorp plates (Costar, Catalog No. 3356). Reactions (in 30 μ l volume) mix contained in final concentrations 25 mM Hepes buffer, pH 7.5; 0.2 mM sodium vanadate; 10 mM MgCl_2 ; 1 mM DTT; 10 mM β -glycerol phosphate; 0.1% BSA; 0.1 mM ATP, 2.5 μ Ci of [γ - 32 P]ATP; purified hYAK1 (1-5 ng/assay), or purified hYAK3 (50-100 ng/assay); and either bovine MBP or the Ser164 peptide used at the concentrations indicated below and the legends to figures. Reactions were incubated for 20 min at 37 °C, and were stopped by adding 10 μ l of 0.3 M phosphoric acid. Phosphorylated substrates were isolated by spotting 20 μ l of p81 filters, and processed as detailed earlier.

This same assay can be performed on a FlashPlate format in which the plate is coated with MBP or with the S164 peptide by incubation overnight at 4 °C in 100 μ l of either substrate dissolved in Sodium Carbonate buffer, pH 8.8. When coating with MBP, a solution of 100 μ g/ml MBP was used to coat wells with 100 μ l (10 μ g) MBP per well. When coating with Ser164, a solution of 0.4 mg/ml (0.25 mM) was used to coat wells with 100 μ l (40 μ g) Ser164 per well. An example of a FlashPlate assay protocol and typical results are given below:

FlashPlate Protocol

1. Coat Maxisorp plates (Nunk, Immunoplate, Maxisorp™) with MBP or Ser164 as above.
- 25 2. Wash plates once with kinase assay buffer (KB): 25 mM Hepes, pH 7.5; 0.2 mM NaV; 10 mM β -glycerol phosphate; 1 mM Na pyrophosphate
3. Add enzyme (Ni-hYAK1, diluted in KB), DMSO or inhibitors (in KB) and keep on ice 30 min
4. Add KB containing Mg/ATP to a [final] of 0.1 mM [γ - 32 P]ATP and 10 mM MgCl_2
- 30 5. Incubate with shaking, 1-2 hrs, RT
6. Aspirate and wash 6 X 0.5 ml KB
7. Read ^{32}P incorporation in FP reader
8. Blank = No enzyme added
9. Reaction volume: 25, 50 or 100 μ l
- 35 10. 0.5 or 1.0 μ Ci ^{32}P /0.1 mM ATP

WO 02/081728

PCT/US02/10657

11. MBP-FP better than basic FP (in house coating)
12. 37 °C incubation was not better (several time points)
13. Other incubation times at RT were not better

5 **Results:**

Each kinase phosphorylated the Ser164 peptide with much higher specific activity than MBP (Figure 1). Steady state kinetic constants of hYak1 reaction were generated by varying both substrates simultaneously and fitting enzyme velocity as a function of each substrate concentration. Double reciprocal plots ($1/V$ vs. $1/[\text{Substrate}]$) with S164 peptide as the phosphate acceptor are shown in Figure 2. GraphFit analysis of the results generated the following steady state kinetic constants:

$$\begin{aligned}
 K_m[\text{ATP}] &= 42 \pm 7 \text{ uM} . \\
 K_m[\text{S164}] &= 160 \pm 14 \text{ uM} . \\
 V_{max} &= 51 \pm 6 \text{ umol/mg} . \\
 k_{cat} &= 160 \pm 19 \text{ min}^{-1} .
 \end{aligned}$$

Typical results of FlashPlate are shown below

FlashPlate Typical results

20

Signal to noise ratio:	>7 fold
Blanks:	30-80 cpm
[Ni-hYAK1]:	As low as 20 ng/reaction (5 nM) for 100 ul reactions As low as 8 ng/reaction (5 nM) for 25 ul reactions
33P:	As low as 0.5 uCi
Kinase inhibitors:	Potency comparable to tube assay: SKF-108752 IC50: 0.1 ug hYAK1: 0.19 uM 0.3 ug hYAK1: 0.13 uM; 0.16 uM K252a IC50 (0.3 ug hYAK1): 0.552 uM; 0.427 uM
Specific Activity:	At 20 ng enzyme, MBP gave 58 ± 3 ($n = 6$), and Ser164 gave 484 ± 63 nmol/mg protein ($n = 6$),
DMSO:	No effect up to 3%
Variability:	<10% (between wells and from plate to plate).

30

WO 02/081728

PCT/US02/10657

The IC₅₀ of the present compounds, as measured in the assays described above, respecting hYAK1 is about 0.01 to about 10 uM, and about 0.03 to about 10 uM respecting hYAK3.

The skilled artisan would consider any compound exhibiting an IC₅₀ value of less than 1 uM to be a potential lead compound for further research, and an inhibitor exhibiting an IC₅₀ of less than 0.05 uM to be a drug development drug candidate assuming an acceptable pathology/toxicology profile and in vivo activity.

Human Colony Forming Unit-Erythroid (CFU-E) Assay

Light density cells from human bone marrow centrifuged over Histopaque 1077 were washed and resuspended at 2.5×10^6 cells/ml in X-vivo medium. A final concentration of: cells (2.5×10^5 /ml), fetal calf serum (25%), bovine serum albumin (1%) and methylcellulose (0.8%) in X-Vivo medium were added in a volume of 0.4 ml per well of a 24-well TC dish (Nunc). The compound of the present invention was diluted in X-vivo medium and added at final concentrations of 1 and 10 uM to the wells. All wells contained 2 U/ml erythropoietin (EPO). The cultures were incubated at 37°, 5% CO₂, 5% O₂ for seven days. Colonies were identified by microscopic examination as a group of greater than eight red, hemoglobinized cells.

Results:

The addition of 2-chloro-7-methyl-quinoline-3-carboxylic acid to human bone marrow cultures enhanced the recovery of erythroid colonies in the CFU-E assay (Figure 3). In the presence of 2 U/ml erythropoietin, 10 uM of 2-chloro-7-methyl-quinoline-3-carboxylic acid enhances CFU-E recovery by 50%.

Compounds of the present invention which enhance CFU-E recovery in this assay may be useful for treatment of diseases of the hematopoietic system, as disclosed herein above.

Examples

In the following synthetic examples, unless otherwise indicated, all of the starting materials were obtained from commercial sources. Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. These Examples are given to illustrate the invention, not to

WO 02/081728

PCT/US02/10657

limit its scope. Reference is made to the claims for what is reserved to the inventors hereunder.

Example 1

5

Preparation of 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

(a) 2-Chloro-3-formyl-7-methoxy-quinoline

The title compound was prepared using the method outlined in the journal J.C.S. Perkin 1, 1981, No. 5, 1520-30. ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.51 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.85 (d, J=9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (d, J=12, 1H), 3.99 (s, 3H).

(b) 2-Chloro-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

The title compound was prepared using the material from example 1a following the method outlined in J. Het. Chem., 1991, 28(5), 1339-40 ESMS m/e [M+H]⁺=238.5.

15

(c) 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

The material from example 1b (600 mg, 2.54 mmol) and 3-chloroaniline (275 uL, 2.54mmol) was heated at 140 °C in 20 mL xylene for 14h. The reaction was cooled, 20 evaporated and purified by flash chromatography (silica gel, 20%MeOH in CHCl₃) to give the above titled compound. ESMS m/e [M+H]⁺=329.5.

20

Example 2

Preparation of 7-Chloro-2-(3-chloro-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid

Following the procedure outlined in Example 1(a)-(c) using 3'-chloroacetanilide in step1(a) and DMSO as the solvent in step (c), the title compound was prepared. ESMS m/e [M+H]⁺=333.5.

25

WO 02/081728

PCT/US02/10657

Example 3Preparation of 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methylsulfonyl-quinoline-3-carboxylic acid

- 5 Following the procedure of Example 1(a)-(c) using 3'-methylthio acetanilide in step 1(a) and DMSO as the solvent in step (c) the title compound was prepared. ESMS m/e [M+H]⁺=344.87

Example 4

10

Preparation of 2-(4-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

- Following the procedure of Example 1(a)-(c) except using DMSO as the solvent and 4-chloroaniline in step (c), the title compound was prepared. ESMS m/e [M+H]⁺=329.6.
- 15

Example 5Preparation of 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid amide

- 20 The material from Example (1) (128 mg, 0.35 mmol) was attached to Rink amide resin using HBTU. The reaction shook for 48h and was washed with CH₂Cl₂, MeOH, and DMF. The resin was treated with 95% aq. TFA for 14h the resin was filtered off and the liquid was evaporated to give the title compound. ESMS m/e [M+H]⁺=328.6.

25

Example 6Preparation of 2-(4-Chloro-benzylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

- Following the procedure of Example 1(a)-(c) except using DMSO as the solvent and 4-chlorobenzylamine in step (c), the title compound was prepared. ESMS m/e [M+H]⁺=343.7.
- 30

Example 7Preparation of 7-Methoxy-2-(4-phenoxy-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid

35

WO 02/081728

PCT/US02/10657

Following the procedure of Example 1(a)-(c), except using DMSO as the solvent and 4-phenoxyaniline in step (c), the title compound was prepared. ESMS m/e [M+H]⁺=387.6.

Example 8

5

Preparation of 7-Methoxy-2-(4-morpholin-4-yl-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid

Following the procedure of Example 1(a)-(c), except using DMSO as the solvent and 4-morpholinoaniline in step (c), the title compound was prepared. ESMS m/e [M+H]⁺=380.6.

10

Example 9Preparation of 2-(3-Chloro-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid

15 Following the procedure of Example 1(a)-(c), using acetanilide in step 1(a) and DMSO as the solvent in step (c), the title compound was prepared. ESMS m/e [M+H]⁺=299.6.

Example 1020 Preparation of 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methyl-quinoline-3-carboxylic acid

(a) 2-Chloro-3-formyl-7-methyl-quinoline

The title compound was prepared using 3'-methyl acetanilide and the method outlined in J.C.S. Perkin 1, 1981, No. 5, 1520-30 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.34 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.14 (d, J=9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, J=9, 1H), 2.57 (s, 3H).

25

(b) 2-Chloro-7-methyl-quinoline 3-carboxylic acid

The title compound was prepared using the material from Example 10a following the method outlined in J. Het.Chem. 1991,28(5), 1339-40 LC ESMS m/e [M+H]⁺=222.5

30

c) 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methyl-quinoline-3-carboxylic acid

The material from Example 10b (370 mg 1.67 mol) and 3-chloroaniline (268ul 2.51mmol) were heated at 140 °C in 5 mL DMSO for 14hr. The reaction was cooled, purified by prep. hplc, (YMC CombiPrep ODS-A, 5 min. gradient 20-95%CH₃CN/ H₂O with 0.1%TFA) ESMS m/e [M+H]⁺=312.95.

35

WO 02/081728

PCT/US02/10687

Example 11

Preparation of 2-(3-Chloro-phenylamino)-6-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

5

Following the procedure of Example 1(a)-(c), using p-acetaniside in step1(a) and DMSO as the solvent in step (c), the title compound was prepared. ESMS m/e [M+H]⁺=329.6.

Example 12

10

Preparation of 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-ethyl-quinoline-3-carboxylic acid

Following the procedure of Example 1(a)-(c), using p-acetaniside in step1(a) and DMSO as the solvent in step (c), the title compound was prepared. LCMS m/e [M+H]⁺= 327.2.

15

Example 13

Preparation of 2-(3-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

20

The material from example 1b (250 mg, 1.05 mmol) and 3-aminobenzonitrile (140 mg, 1.1 mmol) in THF (5.5 mL) was treated at -78 °C with 5.5 mL of 1.0 M LiN(TMS)₂ in hexane and the resulting solution allowed to warm slowly to room temperature. After 24 h the solvent was evaporated and the residue purified by preparative hplc to give the above named compound. LCMS m/e [M+H]⁺= 320.

25

WO 02/081728

PCT/US02/10657

Example 14Preparation of 7-Methoxy-2-m-tolylamino-quinoline-3-carboxylic acid

- 5 Following the procedure of Example 13, with m-toluidine in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e [M+H]⁺= 309.

Example 15

- 10 Preparation of 2-(4-Ethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

Following the procedure of Example 13, with 4-ethoxyaniline in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e [M+H]⁺= 339.

- 15 **Example 16**

Preparation of 2-(4-Cyclohexyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

- 20 Following the procedure of Example 13, with 4-cyclohexylaniline in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e [M+H]⁺= 377.

Example 17Preparation of 2-(4-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

- 25 Following the procedure of Example 13, with 4-fluoroaniline in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e [M+H]⁺= 313.

Example 18

- 30 Preparation of 2-(2-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

Following the procedure of Example 13, with 2-chloroaniline in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e [M+H]⁺= 329.

35

WO 02/081728

PCT/US02/10657

Example 19Preparation of 2-(4-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

- 5 Following the procedure of Example 13, with 4-ethylaniline-in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e $[M+H]^+ = 323$.

Example 20

- 10 Preparation of 2-(3-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

Following the procedure of Example 13, with 3-ethylaniline-in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e $[M+H]^+ = 323$.

- 15 **Example 21**

Preparation of 2-(4-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

- 20 Following the procedure of Example 13, with 4-aminobenzonitrile-in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e $[M+H]^+ = 320$.

Example 22Preparation of 7-Methoxy-2-(quinolin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid

- 25 Following the procedure of Example 13, with 3-aminoquinoline-in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e $[M+H]^+ = 346$.

WO 02/081728

PCT/US02/10657

Example 23Preparation of 2-(4-Iodo-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

- 5 Following the procedure of Example 13, with 4-iodoaniline in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e $[M+H]^+$ = 421.

Example 24

- 10 Preparation of 7-Methoxy-2-(pyridin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid

Following the procedure of Example 13, with 3-aminopyridine in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e $[M+H]^+$ = 296.

- 15 **Example 25**

Preparation of 7-Methoxy-2-(6-methoxy-pyridin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid

- 20 Following the procedure of Example 13, with 5-amino-2-methoxypyridine in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e $[M+H]^+$ = 326.

Example 26Preparation of 7-Methoxy-2-(3-acetamino-aminophenyl)-quinoline-3-carboxylic acid

- 25 Following the procedure of Example 13, with 3-acetaminoaniline in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e $[M+H]^+$ = 352.

WO 02/081728

PCT/US02/10657

Example 27Preparation of 7-Methoxy-2-(quinolin-8-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid

- 5 Following the procedure of Example 13, with 8-aminoquinoline-in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e [M+H]⁺= 346.

Example 28

- 10 Preparation of 7-Methoxy-2-(quinolin-5-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid

Following the procedure of Example 13, with 5-aminoquinoline-in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e [M+H]⁺= 346.

- 15 **Example 29**

Preparation of 2-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

- 20 Following the procedure of Example 13, with 3,4-dimethoxyaniline-in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e [M+H]⁺= 355.

Example 30Preparation of 2-(3,4-Dimethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

- 25 Following the procedure of Example 13, with 3,4-dimethylaniline-in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e [M+H]⁺= 323.

WO 02/081728

PCT/US02/10657

Example 31Preparation of 2-(2-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

- 5 Following the procedure of Example 13, with 2-fluoroaniline in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e [M+H]⁺= 313.

Example 32

- 10 Preparation of 2-(4-Ethoxy-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

Following the procedure of Example 13, with 2-fluoro-3-ethoxyaniline in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound. LCMS m/e [M+H]⁺= 357.

- 15 **Example 33**

Preparation of 7-Methoxy-2-piperidin-1-yl-quinoline-3-carboxylic acid

- 20 Following the procedure of Example 1(a)-(c) except using DMSO as the solvent and piperidine in step (c), the title compound was prepared. LCMS m/e [M+H]⁺= 287.2.

Example 34Preparation of 2-Propylamino-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

- 25 Following the procedure of Example 1(a)-(c) except using DMSO as the solvent and propylamine in step (c), the title compound was prepared. LCMS m/e [M+H]⁺= 261.0.

WO 02/081728

PCT/US02/10657

Example 35Preparation of 2-(3-Chloroanilino)-7-ethoxy-quinoline-3-carboxylic acid

5 (a) 2-Chloro-3-formyl-7-ethoxy-quinoline

Using the method described in Example 1 (a), the title compounds was prepared.

LCMS m/e [M+H]⁺= 236.

(b) 2-Chloro-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid

10 Using the method described in Example 1 (b), the title compounds was prepared.

ESMS m/e [M+H]⁺= 253.

(c) 2-(3-Chloroanilino)-7-ethoxy-quinoline-3-carboxylic acid

15 Following the procedure of Example 13, with 2-chloro-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid from 35b and 3-chloroaniline-in place of 3-aminobenzonitrile gave the above named compound LCMS m/e [M+H]⁺= 343.**Example 36**20 Preparation of 2-Methyl 7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid(a) 2-Methyl-7-methoxy-2quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester The title compound was prepared using the method outlined in Synthetic Communications 1987, 17 (14), 1647-1653. LCMS m/e [M+H]⁺= 246.2.25 (b) 2-Methyl 7-methoxy--quinoline-3-carboxylic acid The material from above (2 g) was dissolved in ethanol and was treated with 9 mL 1N NaOH (aq). The reaction stirred at rt for 12 h. The reaction was evaporated and suspended in CHCl₃. The product was precipitated out with 1N HCl (aq). LCMS m/e [M+H]⁺= 218.2.

30

WO 02/081728

PCT/US02/10657

Example 37Preparation of 2,7-Dimethyl-quinoline-3-carboxylic acid

- 5 Following the procedure of Example 36 (a)-(b) substituting m-toluidine in step 36 (a) gave the above named compound., LCMS m/e $[M+H]^+ = 202.0$.

Example 38

- 10 Preparation of 7-Methoxy-2-phenyl-quinoline-3-carboxylic acid

 Following the procedure of Example 36 (a)-(b) substituting ethylbenzoylacetate in step 36 (a) gave the above named compound. LCMS m/e $[M+H]^+ = 280.2$

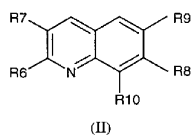
- 15 . The above specification and Examples fully disclose how to make and use the compounds of the present invention. However, the present invention is not limited to the particular embodiments described hereinabove, but includes all modifications thereof within the scope of the following claims. The various references to journals, patents and other publications which are cited herein comprise the state of the art and are incorporated herein
20 by reference as though fully set forth.

WO 02/081728

PCT/US02/10657

What is claimed is:

1. A method of inhibiting an hYAK kinase selected from the group consisting of hYAK1 kinase and hYAK3 kinase, comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Formula II:



10 wherein:

R₆ is selected from the group consisting of: -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-C₃₋₇ cycloalkyl, -NH-C₃₋₇ cycloheteroalkyl, -NH-aryl, -NH-Het, -O-C₁₋₆alkyl, -O-C₃₋₇ cycloalkyl, -O-C₃₋₇ cycloheteroalkyl, -O-aryl, -O-Het, -S-C₁₋₆alkyl, -S-C₃₋₇ cycloalkyl, -S-C₃₋₇ cycloheteroalkyl, -S-aryl, -S-Het, C₁₋₆alkyl, aryl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloheteroalkyl,

15 and halogen;

R₇ is selected from the group consisting of: -CO₂H, -CONH₂, -CHNOH, -CO₂R', -CH₂OH, -CHO, -CONHR", -CONHCOR", and -CONHSO₂R";

R₈ is selected from the group consisting of: -H, -OH, -C₁₋₆alkyl, -C₃₋₇ cycloalkyl, aryl, Het, -O-C₁₋₆alkyl, -O-C₃₋₇ cycloalkyl, -O-aryl, -O-Het, -S-C₁₋₆alkyl, -S-C₃₋₇ cycloalkyl, -S-aryl, -S-Het, -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-C₃₋₇ cycloalkyl, -NH-aryl, -NH-Het and

20 halogen;

R₉ is selected from the group consisting of: -H, -C₁₋₆alkyl, -C₃₋₇ cycloalkyl, aryl, Het, -O-C₁₋₆alkyl, -O-C₃₋₇ cycloalkyl, -O-aryl, -O-Het, -S-C₁₋₆alkyl, -S-C₃₋₇ cycloalkyl, -S-aryl, -S-Het, -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-C₃₋₇ cycloalkyl, -NH-aryl, -NH-Het and halogen;

25 R₈ and R₉ can form a 5 to 7 membered ring comprising 0-3 heteroatoms independently selected from the group consisting of: O, N, and S;

R₁₀ is selected from the group H and halogen;

R' is selected from the group consisting of: C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, and C₃₋₇cycloheteroalkyl; and

30 R" is selected from the group consisting of: C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloheteroalkyl, aryl, and Het; or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

WO 02/081728

PCT/US02/10657

2. A method according to Claim 1 wherein, in compounds of Formula II:
 R₆ is selected from the group consisting of: -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-aryl, -NH-Het, -O-aryl, -O-Het, -S-aryl, -S-Het, -C₃₋₇ cycloheteroalkyl, and halogen;
 R₇ is selected from the group consisting of: -CO₂H, -CONH₂, and -CO₂R;
 5 R₈ is selected from the group consisting of: -H, -C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, -S-C₁₋₆alkyl, and halogen; and
 R₉ is selected from the group consisting of: -H, -O-C₁₋₆alkyl, -S-C₁₋₆alkyl, and halogen.
- 10 3. A method according to Claim 2 wherein, in the compounds of Formula II:
 R₆ is selected from the group consisting of: -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-aryl, -NH-Het, -C₃₋₇ cycloheteroalkyl and halogen;
 R₇ is selected from the group consisting of: -CO₂H and -CONH₂;
 15 R₈ is selected from the group consisting of: -H, -C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, -S-C₁₋₆alkyl, and halogen; and
 R₉ is selected from the group consisting of: -H and halogen; and
 R₁₀ is -H.
- 20 4. A method according to Claim 3 wherein:
 -NH-aryl is selected from the group consisting of: 3-methylphenylamino, 3-ethylphenylamino, 4-ethylphenylamino, 4-cyclohexylphenylamino, 3,4-dimethylphenylamino, 2-chlorophenylamino, 3-chlorophenylamino, 4-chlorophenylamino, 2-fluorophenylamino, 4-fluorophenylamino, 4-iodophenylamino, 4-chlorobenzylamino, 4-morpholin-4-yl-phenylamino,
 25 3-cyanophenylamino, 4-cyanophenylamino, 4-ethoxyphenylamino, 3,4-dimethoxyphenylamino, 4-phenoxyphenylamino and 2-fluoro-3-ethoxyphenylamino;
 -NH-Het selected from the group consisting of: quinolin-3-ylamino, quinolin-5-ylamino, quinolin-8-ylamino, pyridin-3-ylamino and 6-methoxy-pyridin-3-ylamino;
 30 -C₃₋₇ cycloheteroalkyl is N-piperidino;
 -NH-C₁₋₆alkyl is 2-propylamino; and
 halogen is chloro; and
- 35 in R₈:

WO 02/081728

PCT/US02/10657

-C₁₋₆alkyl is selected from the group consisting of: methyl and ethyl;
 -O-C₁₋₆alkyl is methoxy;
 -S-C₁₋₆alkyl is methylsulfanyl; and
 halogen is chloro.

5

5. A method according to Claim 4 wherein the compound of Formula II is selected from the group consisting of:
- 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 10 2-Chloro-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid; 7-Chloro-2-(3-chloro-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid; 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methylsulfanyl-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid amide
 15 2-(4-Chloro-benzylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(4-phenoxy-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid
 7-Methoxy-2-(4-morpholin-4-yl-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Chloro-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methyl-quinoline-3-carboxylic acid; 2-Chloro-7-methyl-
 20 quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Chloro-phenylamino)-6-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-ethyl-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-m-tolylamino-quinoline-3-carboxylic acid;
 25 2-(4-Ethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Cyclohexyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(2-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 30 2-(3-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Iodo-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(pyridin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 35 7-Methoxy-2-(6-methoxy-pyridin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-8-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;

WO 02/081728

PCT/US02/10657

- 7-Methoxy-2-(quinolin-5-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3,4-Dimethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(2-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 5 2-(4-Ethoxy-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-piperidin-1-yl-quinoline-3-carboxylic acid; and 7-Methoxy-2-propylamino-
 quinoline-3-carboxylic acid.
6. A method according to Claim 5 wherein the compound of Formula II is selected
 10 from the group consisting of:
 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Chloro-2-(3-chloro-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid; 2-(3-Chloro-
 phenylamino)-7-methylsulfanyl-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 15 2-(4-Chloro-benzylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(4-phenoxy-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-Chloro-7-methyl-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-m-tolylamino-quinoline-3-carboxylic acid;
 20 2-(4-Ethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid
 2-(4-Cyclohexyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(2-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 25 2-(3-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Iodo-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(6-methoxy-pyridin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 30 7-Methoxy-2-(quinolin-8-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-5-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(2-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid; and
 2-(4-Ethoxy-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid.

35

WO 02/081728

PCT/US02/10657

7. A method according to Claim 6 wherein the compound of Formula II is selected from the group consisting of:
- 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methylsulfonyl-quinoline-3-carboxylic acid;
 5 2-(4-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-Chloro-7-methyl-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-m-tolylamino-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Ethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 10 2-(4-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(2-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 15 2-(4-Iodo-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-8-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-5-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(2-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid; and
 2-(4-Ethoxy-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid.
- 20
8. A method according to any one of Claims 1 to 7 wherein said hYAK kinase is hYAK1 kinase.
9. A method according to any one of Claims 1 to 7 wherein said hYAK kinase is hYAK3 kinase.
- 25
10. A method of treating a disease characterized by overexpression of an hYAK kinase selected from the group consisting of hYAK1 kinase and hYAK3 kinase, comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound according to any one of Claims 1 to 7.
- 30
11. A method of treating a disease of the hematopoietic system, comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound according to any one of Claims 1 to 7
- 35 12. A method according to Claim 11 wherein the disease is an anemia.

WO 02/081728

PCT/US02/10657

13. A method according to Claim 12 wherein the anemia is selected from the group comprising: aplastic anemia and myelodysplastic syndrome.
14. A method according to Claim 12 wherein the anemia is a consequence of a primary
5 disease selected from the group consisting of: cancer, leukemia and lymphoma.
15. A method according to Claim 12 the anemia is a consequence of a primary disease selected from the group consisting of: renal disease, failure or damage.
- 10 16. A method according to Claim 12 wherein the anemia is a consequence of chemotherapy or radiation therapy.
17. A method according to Claim 16 wherein the chemotherapy is selected from the group consisting of: chemotherapy for cancer and AZT treatment for HIV infection.
- 15 18. A method of Claim 12 wherein the anemia is a consequence of a bone marrow transplant or a stem cell transplant.
19. A method of Claim 12 wherein the anemia is an anemia of newborn infants.
- 20 20. A method of Claim 12 wherein the disease is anemia is a consequence of viral, fungal, microbial or parasitic infection.
21. A method of enhancement of normal red blood cell numbers comprising
25 administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound according to any one of Claims 1 to 7.
22. A method according to Claim 21 wherein the enhancement of red blood cell numbers is for a medical purpose selected from the group consisting of: preparation of a
30 patient for transfusion and preparation of a patient for surgery.
23. A method according to Claim 10 wherein the disease is polycythemia.
24. A method according to Claim 10 wherein the disease is myelosuppression.
- 35

WO 02/081728

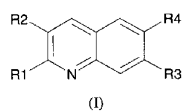
PCT/US02/10657

25. A method according to Claim 10 wherein said disease is characterized by neurodegeneration.
26. A method of Claim 10 wherein the disease is cytopenia.
- 5 27. A method of controlling male fertility to achieve contraception, comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound according to any one of Claims 1 to 7.
- 10 28. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in inhibiting an hYAK kinase selected from the group consisting of: hYAK1 kinase and hYAK3 kinase.
- 15 29. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in treating a disease characterized by overexpression of hYAK1 kinase or hYAK3 kinase.
30. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in treating a disease of the hematopoietic system.
- 20 31. A use according to Claim 30 wherein the disease is an anemia.
32. A use according to Claim 31 wherein the anemia is selected from the group comprising: aplastic anemia and myelodysplastic syndrome.
- 25 33. A use according to Claim 31 wherein the anemia is a consequence of a primary disease selected from the group consisting of: cancer, leukemia and lymphoma.
34. A use according to Claim 31 the anemia is a consequence of a primary disease selected from the group consisting of: renal disease, failure or damage.
- 30 35. A use according to Claim 31 wherein the anemia is a consequence of chemotherapy or radiation therapy.
- 35 36. A use according to Claim 35 wherein the chemotherapy is selected from the group consisting of: chemotherapy for cancer and AZT treatment for HIV infection.

WO 02/081728

PCT/US02/10657

37. A use of Claim 31 wherein the anemia is a consequence of a bone marrow transplant or a stem cell transplant.
- 5 38. A use of Claim 31 wherein the anemia is an anemia of newborn infants.
39. A use of Claim 31 wherein the disease is anemia is a consequence of viral, fungal, microbial or parasitic infection.
- 10 40. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in enhancement of normal red blood cell numbers.
41. A use according to Claim 40 wherein the enhancement of red blood cell numbers is for a medical purpose selected from the group consisting of: preparation of a patient for transfusion and preparation of a patient for surgery.
- 15 42. A use of Claim 29 wherein the disease is polycythemia.
43. A use of Claim 29 wherein the disease is myelosuppression.
- 20 44. A use of Claim 29 wherein the disease is neurodegeneration.
45. A use of Claim 30 wherein the disease is cytopenia.
46. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in controlling male fertility to achieve contraception.
- 25 47. A compound of Formula I:



30

wherein:

R₁ is selected from the group consisting of: -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-C₃₋₇ cycloalkyl,

WO 02/081728

PCT/US02/10657

-NH-C₃₋₇ cycloheteroalkyl, -NH-aryl, -NH-Het, -O-C₁₋₆alkyl, -O-C₃₋₇ cycloalkyl, -O-C₃₋₇ cycloheteroalkyl, -O-aryl, -O-Het, -S-C₁₋₆alkyl, -S-C₃₋₇ cycloalkyl, -S-C₃₋₇ cycloheteroalkyl, -S-aryl, -S-Het, -C₃₋₇ cycloalkyl and -C₃₋₇ cycloheteroalkyl;

- 5 R₂ is selected from the group consisting of: -CO₂H, -CONH₂, -CHNOH, -CO₂R', -CH₂OH, -CHO, -CONHR'', -CONHCOR'', and -CONHSO₂R'';

R₃ is selected from the group consisting of: -H, -OH, -C₁₋₆alkyl, -C₃₋₇ cycloalkyl, aryl, Het, -O-C₁₋₆alkyl, -O-C₃₋₇ cycloalkyl, -O-aryl, -O-Het, -S-C₁₋₆alkyl, -S-C₃₋₇ cycloalkyl, -S-aryl, -S-Het, -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-C₃₋₇ cycloalkyl, -NH-aryl, -NH-Het and

- 10 halogen;

R₄ is selected from the group consisting of: -H, -C₁₋₆alkyl, -C₃₋₇ cycloalkyl, aryl, Het, -O-C₁₋₆alkyl, -O-C₃₋₇ cycloalkyl, -O-aryl, -O-Het, -S-C₁₋₆alkyl, -S-C₃₋₇ cycloalkyl, -S-aryl, -S-Het, -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-C₃₋₇ cycloalkyl, -NH-aryl, -NH-Het and halogen;

R₃ and R₄ can form a 5 to 7 membered ring comprising 0-3 heteroatoms

- 15 independently selected from the group consisting of: O, N, and S;

R₅ is selected from the group -H and halogen;

R' is selected from the group consisting of: -C₁₋₆alkyl, -C₃₋₇cycloalkyl, and -C₃₋₇cycloheteroalkyl; and

- 20 R'' is selected from the group consisting of: -C₁₋₆alkyl, -C₃₋₇cycloalkyl, -C₃₋₇cycloheteroalkyl, aryl, and Het;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

48. A compound according to Claim 47 wherein:

R₁ is selected from the group consisting of: -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-aryl, -NH-Het, -

- 25 O-aryl, -O-Het, -S-aryl, -S-Het, and -C₃₋₇ cycloheteroalkyl,

R₂ is selected from the group consisting of: -CO₂H, -CONH₂, -CO₂R';

R₃ is selected from the group consisting of: -H, -C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl, -S-C₁₋₆alkyl, and halogen; and

R₄ is -O-C₁₋₆alkyl, -S-C₁₋₆alkyl, and halogen.

- 30

49. A compound according to Claim 48 wherein, when R₂ is -CO₂R, R' is selected from the group consisting of: -C₁₋₆alkyl and -C₃₋₇cycloalkyl.

50. A compound according to Claim 48 wherein:

- 35 R₁ is selected from the group consisting of: -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-aryl, -NH-Het, and -C₃₋₇ cycloheteroalkyl, ;

WO 02/081728

PCT/US02/10657

- R_2 is selected from the group consisting of: $-\text{CO}_2\text{H}$ and $-\text{CONH}_2$;
 R_3 is selected from the group consisting of: $-\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, and halogen; and
 R_4 is selected from the group consisting of: $-\text{H}$ and halogen; and
 R_5 is $-\text{H}$.
51. A compound according to Claim 50 wherein R_4 is H.
52. A compound according to Claim 50 wherein:
- 10 $-\text{NH-aryl}$ is selected from the group consisting of: 3-methylphenylamino, 3-ethylphenylamino, 4-ethylphenylamino, 4-cyclohexylphenylamino, 3,4-dimethylphenylamino, 2-chlorophenylamino, 3-chlorophenylamino, 4-chlorophenylamino, 2-fluorophenylamino, 4-fluorophenylamino, 4-iodophenylamino, 4-chlorobenzylamino, 4-morpholin-4-yl-phenylamino, 3-cyanophenylamino, 4-cyanophenylamino, 4-ethoxyphenylamino, 3,4-dimethoxyphenylamino, 4-phenoxyphenylamino and 2-fluoro-3-ethoxyphenylamino;
- 15 $-\text{NH-Het}$ selected from the group consisting of: quinolin-3-ylamino, quinolin-5-ylamino, quinolin-8-ylamino, pyridin-3-ylamino and 6-methoxy-pyridin-3-ylamino;
- 20 $-\text{C}_{3-7}\text{ cycloheteroalkyl}$ is N-piperidino; and
 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ is 2-propylamino; and
 in R_3 :
- 25 $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ is selected from the group consisting of: methyl and ethyl;
 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ is methoxy;
 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ is methylsulfanyl; and
 halogen is chloro.
53. A compound according to Claim 52 wherein the compound of Formula I is selected from the group consisting of:
- 30 2-(3-chloroanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(3-chloroanilino)-3-carboxy-7-chloro-quinoline; 2-(3-chloroanilino)-3-carboxy-7-methylthio-quinoline;
 2-(4-chloroanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 35 2-(3-chloroanilino)-3-carboxamido-7-methoxy-quinoline;
 2-(4-chlorobenzylamino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;

WO 02/081728

PCT/US02/10657

- 2-(4-phenoxyanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(4-morpholinanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(3-chloroanilino)-3-carboxy-quinoline;
 2-(3-chloroanilino)-3-carboxy-7-methyl-quinoline;
 5 2-(3-chloroanilino)-3-carboxy-6-methoxy-quinoline;
 2-(3-chloroanilino)-3-carboxy-7-ethyl-quinoline;
 2-(3-cyanoanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(3-methylanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(4-ethoxyanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 10 2-(4-cyclohexylanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(4-fluoroanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(2-chloroanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(4-ethylanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(3-ethylanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 15 2-(4-cyanoanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(3-aminoquinolino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(4-iodoanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(3-aminopyridino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(5-amino-2-methoxypyridino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 20 2-(8-aminoquinolino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(5-aminoquinolino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(3,4-dimethoxyanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(3,4-dimethylanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-(2-fluoroanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 25 2-(2-fluoro-3-ethoxyanilino)-3-carboxy-7-methoxy-quinoline;
 2-piperidino-3-carboxy-7-methoxy-quinoline; and 2-propylamino-3-carboxy-7-methoxy-quinoline.
54. A compound according to Claim 53 wherein the compound of Formula I is selected
 30 from the group consisting of:
 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Chloro-2-(3-chloro-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid; 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methylsulfanyl-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 35 2-(4-Chloro-benzylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(4-phenoxy-phenylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;

WO 02/081728

PCT/US02/10657

- 2-(3-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-m-tolylamino-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Ethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid
 2-(4-Cyclohexyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 5 2-(4-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(2-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 10 7-Methoxy-2-(quinolin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Iodo-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(6-methoxy-pyridin-3-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-8-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-5-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 15 2-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(2-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid; and
 2-(4-Ethoxy-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid.

55. A compound according to Claim 54 wherein the compound of Formula I is selected
 20 from the group consisting of:

- 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Chloro-phenylamino)-7-methylsulfanyl-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(3-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 25 7-Methoxy-2-m-tolylamino-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Ethoxy-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(2-Chloro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 30 2-(3-Ethyl-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Cyano-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 2-(4-Iodo-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-8-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 7-Methoxy-2-(quinolin-5-ylamino)-quinoline-3-carboxylic acid;
 35 2-(2-Fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid; and
 2-(4-Ethoxy-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinoline-3-carboxylic acid.

WO 02/081728

PCT/US02/10657

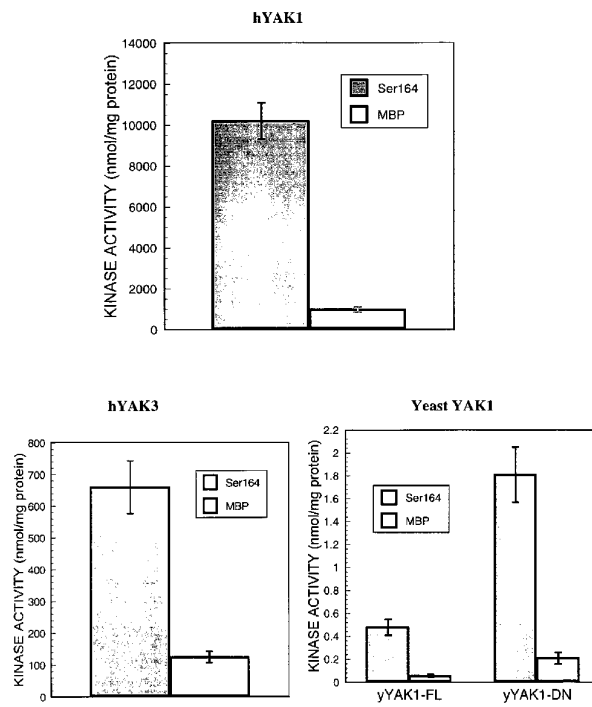
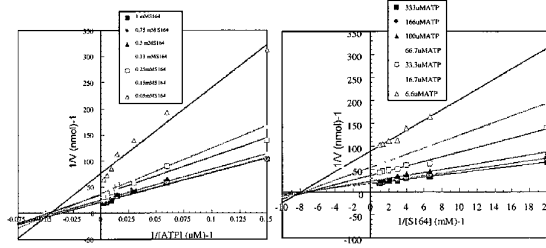


Figure 1

WO 02/081728

PCT/US02/10657

**Kinetic Constants (GraphFit) :**

$$K_M[\text{ATP}] = 42 \pm 7 \text{ uM} \quad K_M[\text{S164}] = 160 \pm 14 \text{ uM}$$

$$V_{max} = 51 \pm 6 \text{ umol/mg} \quad k_{cat} = 160 \pm 19 \text{ min}^{-1}$$

Figure 2

WO 02/081728

PCT/US02/10657

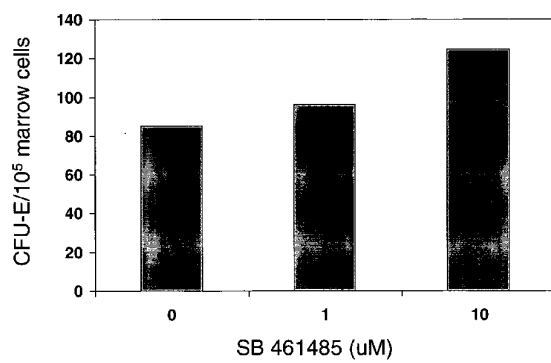


Figure 3

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
17 October 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/081728 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 31/47, C07D 215/12, 215/16, 215/18, 215/38
- (21) International Application Number: PCT/US02/10657
- (22) International Filing Date: 4 April 2002 (04.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/282,229 6 April 2001 (06.04.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US).
- (72) Inventors: and
(75) Inventors/Applicants (for US only): BRYAN, Deborah, L. [US/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US); BURGESS, Joelle, L. [US/US]; 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US); CALLAHAN, James, F. [US/US]; 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US).
- (74) Agent: STERCHO, Yuriy, P.; UW2220, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (88) Date of publication of the international search report: 21 November 2002

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

WO 02/081728 A3

(54) Title: QUINOLINE INHIBITORS OF HYAK1 AND HYAK3 KINASES

(57) Abstract: This invention relates to novel quinoline inhibitors of hYAK1 and hYAK3 kinases and pharmaceutically acceptable salts, hydrates or solvates thereof, pharmaceutical compositions thereof, and methods of treatment of diseases in which an excessive amount of either such kinase is a factor.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/10657
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/47; C07D215/12, 215/16, 215/18, 215/38 US CL : 514/311, 312, 313, 314; 546/155, 156, 157, 159, 168, 178, 179, 180 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/311, 312, 313, 314; 546/155, 156, 157, 159, 168, 178, 179, 180 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Registry, Chemical Abstracts		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Database USPATFULL on STN, US Patent and Trademark Office, (Arlington, VA, USA), Accession No. 2002:19332, PETRE, C. et al., 'Compositions and methods for treating bone deficit conditions', abstract, US Patent #6342514, 2002, see entire document.	1-55
X	Database USPATFULL on STN, US Patent and Trademark Office, (Arlington, VA, USA), Accession No. 2001:36706, RICHTER, L.S. et al., 'Modulators of protein tyrosine phosphatases (PTPases)', abstract, US Patent #6225329, 2001, see entire document.	1-55
X	Database USPATFULL on STN, US Patent and Trademark Office, (Arlington, VA, USA), Accession No. 1999:63403, DOW, R.L. et al., '5,10-dihydropyrimido[4,5-b]quinolin-4(1H)-one tyrosine kinase inhibitors', abstract, US Patent #5908930, 1999, see entire document.	1-55
X	Database CA on STN, Chemical Abstracts (Columbus, OH, USA), Accession No. 125:300981, DOW, R.L., 'Preparation of 5,120-dihydropyrimido[4,5-b]quinolin-4(1H)-ones as tyrosine kinase', abstract, WO 9628444, 1996, see entire document.	1-55
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other cited documents, such combinations being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 June 2002 (25.06.2002)		Date of mailing of the international search report 11 SEP 2002
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer D. Margaret Scamman Telephone No. 703-308-1235

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/10657
C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Database USPATFULL on STN, Chemical Abstracts, (Columbus, OH, USA), No. 92:38392, BURROWS, K.D. et al., 'Quinoline derivatives having anti-tumor activity,' abstract, US Patent #5112837, 1992, see entire document.	1-55

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/16	A 6 1 P 15/16	
A 6 1 P 19/00	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/00	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 31/10	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 33/00	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 39/00	A 6 1 P 39/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 1
C 0 7 D 215/54	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 215/54	
	C 0 7 D 401/12	

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

(72) 発明者 ブライアン, デボラ, エル.
アメリカ合衆国 1 9 4 0 6 ペンシルベニア州, キング オブ ブラシア, スウェデランド ロード 7 0 9, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 バーゲス, ジョエル, エル.
アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州, カレッジヴィル, カレッジヴィル ロード 1 2 5 0, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 キャラハン, ジェームズ, エフ.
アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州, カレッジヴィル, カレッジヴィル ロード 1 2 5 0, グラクソスミスクライン

F ターム (参考) 4C031 JA01 NA06

4C063 AA01 BB09 CC14 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 BC29 BC73 GA07 GA08 GA09 GA12 MA01 MA04

NA14 ZA15 ZA51 ZA55 ZA81 ZA86 ZB02 ZB21 ZB26 ZB27

ZB32 ZB33 ZB35 ZB37 ZC20 ZC37 ZC41 ZC51 ZC55 ZC75