



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83648 (13) C2

(51) МПК

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) АНТАГОНІСТИ АДЕНОЗ ИНДИФОСФАТНОГО РЕЦЕПТОРА ТРОМБОЦИТІВ

1

2

(21) а200506729

(22) 09.12.2003

(24) 11.08.2008

(86) PCT/US2003/039079, 09.12.2003

(31) 60/432,792

(32) 11.12.2002

(33) US

(46) 11.08.2008, Бюл.№ 15, 2008 р.

(72) БРАЙАНТ ДЖУДІ, US/US, БАКМАН БРЕД,
US/US, ІСЛАМ ІМАДУЛ, US/US, МОХАН РАДЖУ,
US/US, МОРРИСЕЙ МАЙКЛ, US/US, ВЕЙ ГУО
ПІНГ, US/US, КСЮ ВЕЙ, CN/US, ЮАН ШЕНДОНГ,
CN/US

(73) ШЕРІНГ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

(56) EP 0739886; 30.10.1996

WO 94/18185; 18.08.1994

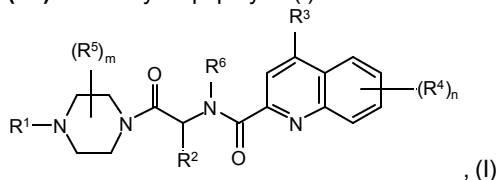
Kamm et al. Pharm. Research, US, vol. 18, no. 8,
2001, p. 1110-1118Pierce A. J. Med. Chemistry, vol. 44, no. 7, 2001, p.
1043-1050

US 4258192; 24.03.1981

US 5346907; 13.09.1994

WO 02/098856; 12.12.2002

(57) 1. Сполука формули (I):



у якій:

m і n незалежно дорівнюють від 1 до 4;

R¹ означає водень, алкіл, карбоксилалкіл, арил,
арилалкіл, алкілкарбоніл, арилоксилалкілкарбоніл,
карбоксилалкілкарбоніл, алкоксилалкілкарбоніл,
алкоксилалкілкарбоніл, алкоксилалкілкарбоніл,
арилкарбоніл, арилоксилалкілкарбоніл, арилоксилалкілкарбоніл,
циклоалкілкарбоніл, галогеналкоксилалкілкарбоніл,
амінокарбоніл, моноалкіламінокарбоніл, діал-кіламінокарбоніл, алкоксилалкілкарбоніл,
або гетероциклікарбоніл;R² означає водень, алкіл, арил, арилалкіл, алкіл-
сульфонілалкіл, арилалкоксилалкіл, гідроксилалкіл,
аміноалкіл, галогеналкілсульфонілалкіл, кар-
боксилалкіл, алкоксилалкіл, алкоксилалкіл, кар-
боксилалкіл, (карбокси)(гідрокс)алкіл, карбоксил-
алкоксилалкіл, алкоксилалкіл, арилалкоксилалкіл,
карбоксилалкоксилалкіл, алкоксилалкіл, арилалкоксилалкіл,
амінокарбонілалкіл, арилалкоксилалкіламіноалкіл,
алкоксилалкіл, алкоксилалкіламінокарбонілалкіл, кар-
боксилалкіламінокарбонілалкіл, (алкоксилалкіл-
алкіл)амінокарбонілалкіл,
(карбоксилалкіл)алкіл)амінокарбонілалкіл або гете-
роциклікарбоніл;R³ означає арил або арилоксигрупу, кожна з яких
необов'язково містить один або більшу кількість
замісників, незалежно вибраних із групи, яка
включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітро-
групу, тетразоліл, -R⁸-OR⁷, -R⁸-C(O)OR⁷, -R⁸-
C(O)N(R⁷)₂, -R⁸-C(O)R⁷, -R⁸-N(R⁷)₂, -R⁸-
N(R⁷)C(O)R⁷, -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁹, -R⁸-N(R⁷)-S(O)₂-R⁷
й -R⁸-C[N(R⁷)₂]-C(O)OR⁷;або R³ означає арилалкіл або арилалкоксигрупу, у
якій алкільний радикал в арилалкільному або ари-
лалкоксилному заміснику необов'язково містить
один або більшу кількість замісників, вибраних із
групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, -R⁸-OR⁷,
-R⁸-C(O)OR⁷, -R⁸-C(O)N(R⁷)₂, -R⁸-C(O)R⁷, -R⁸-
N(R⁷)₂, -R⁸-N(R⁷)C(O)R⁷ й -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁹, і в
якій алкільний радикал в арилалкільному або ари-
лалкоксилному заміснику необов'язково містить
один або більшу кількість замісників, незалежно
вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, га-
логеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, -R⁸-OR⁷,
-R⁸-C(O)OR⁷, -R⁸-C(O)N(R⁷)₂, -R⁸-C(O)R⁷, -R⁸-N(R⁷)₂,
-R⁸-N(R⁷)C(O)R⁷, -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁹, -R⁸-N(R⁷)-
S(O)₂-R⁷ й -R⁸-C[N(R⁷)₂]-C(O)OR⁷;

(13) C2

(11) 83648

(19) UA

або R^3 означає гетероарил, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$;

або R^3 означає гетероарилалкокси, у якому алкоксильний радикал у гетероарилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що включає галоген, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$ і де гетероарильний радикал у гетероарилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкокси-, арилоксигрупу, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси-, гідрокси-, ціано-, алкілтіо-, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніл, нітро-, аміно-, моноалкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксіалкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, ді(алкілкарбоніл)аміно-, гідроксіалкіл, діалкіламіноалкіл, карбоксіалкокси-, алкоксикарбоніалалкокси-, діалкіламіноалкокси- і гетероцикліалкоксигрупу;

всі R^5 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, гідроксіалкіл, арилалкіл, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, карбоксіалкіл й алкоксикарбоніалалкіл;

R^6 означає водень, алкіл, карбоксіалкіл або алкоксикарбоніалалкіл;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл;

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; і

всі R^9 означають водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл;

у вигляді одного стереоізомера, суміші окремих стереоізомерів або рацемічної суміші;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень, арил, арилалкіл або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалалкіл або арилалкоксикарбоніалалкіл;

R^3 означає арил, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ й $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкокси-, арилоксигрупу, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси-, гідрокси-, ціано-, алкілтіо-, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, аміно-

карбоніл, алкілкарбоніл, нітро-, аміно-, моноалкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксіалкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, ді(алкілкарбоніл)аміно-, гідроксіалкіл, діалкіламіноалкіл, карбоксіалкокси-, алкоксикарбоніалалкокси-, діалкіламіноалкокси й гетероцикліалкокси;

R^5 означає водень;

R^6 означає водень або алкіл;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл;

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; і

R^9 означають водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл.

3. Сполука за п. 2, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалалкіл або арилалкоксикарбоніалалкіл;

R^3 означає арил, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає карбоксигрупу й алкоксикарбоніл;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, галоген і галогеналкіл;

R^5 означає водень; і

R^6 означає водень.

4. Сполука за п. 4, а саме 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-карбокси)фенілхінолін у трифтороцтовій кислоті.

5. Сполука за п. 1, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень, арил, арилалкіл або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалалкіл або арилалкоксикарбоніалалкіл;

R^3 означає арилоксигрупу, яка необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкокси-, арилоксигрупу, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси-, гідрокси-, ціано-, алкілтіо-, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніл, нітро-, аміно-, моноалкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксіалкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, ді(алкілкарбоніл)аміно-, гідроксіалкіл, діалкіламіноалкіл, карбоксіалкокси-, алкоксикарбоніалалкокси-, діалкіламіноалкокси- і гетероцикліалкоксигрупу;

R^5 вибраний із групи, яка включає водень, алкіл, гідроксіалкіл, арилалкіл, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, карбоксіалкіл й алкоксикарбоніалалкіл;

R^6 означає водень, алкіл, карбоксіалкіл або алкоксикарбоніалалкіл;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл;

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; і

R^9 означає водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл.

6. Сполука за п. 5, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл або арилалкоксикарбоніалкіл;

R^3 означає арилоксигрупу, яка необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, тетразоліл, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, галоген і галогеналкіл;

R^5 означає водень;

R^6 означає водень;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл; і

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг.

7. Сполука за п. 6, вибрана із групи, яка включає наступні сполуки:

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-карбокси)феноксифінолін в 2,2,2-трифтор-1,1-етандіолі;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(2-карбокси)феноксифінолін в 2,2,2-трифтор-1,1-етандіолі;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(2-аміно-5-карбокси)феноксифінолін в 2,2,2-трифтор-1,1-етандіолі;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(4-карбокси)феноксифінолін в 2,2,2-трифтор-1,1-етандіолі;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-карбоксиметил)феноксифінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-(1-аміно-1-карбокси)метил)феноксифінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-(2-аміно-2-карбоксі)етил)феноксифінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(2-метил-5-карбокси)феноксифінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(5-карбокси-2-діетиламінометил)феноксифінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-тетразол-5-іл)феноксифінолін в 2,2,2-трифтор-1,1-етандіолі;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-

трифторметилсульфоніламіно)феноксифінолін у трифтороцтовій кислоті і

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-4-(3-карбокси)феноксифінолін у трифтороцтовій кислоті.

8. Сполука за п. 1, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень, арил, арилалкіл або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл або арилалкоксикарбоніалкіл;

R^3 означає арилалкіл, у якому алкільний радикал в арилалкільному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає галоген, ціано-, нітрогрупу, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ й $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$, і в якому арильний радикал в арилалкільному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкокси-, арилоксигрупу, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси-, гідрокси-, ціано-, алкілтіо-, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніл, нітро-, аміно-, моноалкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксіалкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, ді(алкілкарбоніл)аміно-, гідроксіалкіл, діалкіламіноалкіл, карбоксіалкокси-, алкоксикарбоніалкокси-, діалкіламіноалкокси- і гетероцикліалкоксигрупу;

R^5 вибраний із групи, яка включає водень, алкіл, гідроксіалкіл, арилалкіл, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, карбоксіалкіл й алкоксикарбоніалкіл;

R^6 означає водень, алкіл, карбоксіалкіл або алкоксикарбоніалкіл;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл;

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; і

R^9 означає водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл.

9. Сполука за п. 1, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень, арил, арилалкіл або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл або арилалкоксикарбоніалкіл;

R^3 означає арилалкоксил, у якому алкільний радикал в арилалкільному заміснику необов'язково є заміщеним й у якому арильний радикал в арилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-$

$N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкокси-, арилоксигрупу, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси-, гідрокси-, ціано-, алкілтіо-, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніл, нітро-, аміно-, моноалкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксіалкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, ді(алкілкарбоніл)аміно-, гідроксіалкіл, діалкіламіноалкіл, карбоксіалкокси-, алкоксикарбоніалкокси-, діалкіламіноалкокси- і гетероцикліалкоксигрупу;

R^5 вибраний із групи, яка включає водень, алкіл, гідроксіалкіл, арилалкіл, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, карбоксіалкіл й алкоксикарбоніалкіл;

R^6 означає водень, алкіл, карбоксіалкіл або алкоксикарбоніалкіл;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл;

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; і

R^9 означає водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл.

10. Сполука за п. 9, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень, арил, арилалкіл або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл або арилалкоксикарбоніалкіл;

R^3 означає арилалкоксил, у якому арильний радикал в арилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ й $-R^8-N(R^7)_2$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкоксигрупу, галоген і галогеналкіл;

R^5 означає водень;

R^6 означає водень;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл; і

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг.

11. Сполука за п. 10 вибрана із групи, яка включає наступні сполуки:

2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-бензилоксихінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-бензилоксикарбонілпропіл]амінокарбоніл-4-бензилоксихінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-бензилоксихінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-бензилоксикарбонілпропіл]амінокарбоніл-4-бензилоксихінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-бензилоксихінолін;

2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-(4-метоксикарбоніл)бензилоксихінолін;

2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-(4-карбокси)бензилоксихінолін;

2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-(3-метоксикарбоніл)бензилоксихінолін;

2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-(3-карбокси)бензилоксихінолін;

2-[1S-(4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-4-бензилоксихінолін і

2-[1S-(4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-бензилоксихінолін.

12. Сполука за п. 1, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень, арил, арилалкіл або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл або арилалкоксикарбоніалкіл;

R^3 означає арилалкоксил, у якому алкільний радикал в арилалкільному заміснику містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає галоген, ціано-, нітрогрупу, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, і в якому арильний радикал в арилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкокси-, арилоксигрупу, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси-, гідрокси-, ціано-, алкілтіо-, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніл, нітро-, аміно-, моноалкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксіалкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, ді(алкілкарбоніл)аміно-, гідроксіалкіл, діалкіламіноалкіл, карбоксіалкокси-, алкоксикарбоніалкокси-, діалкіламіноалкокси- і гетероцикліалкоксигрупу;

R^5 вибраний із групи, яка включає водень, алкіл, гідроксіалкіл, арилалкіл, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, карбоксіалкіл й алкоксикарбоніалкіл;

R^6 означає водень, алкіл, карбоксіалкіл або алкоксикарбоніалкіл;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл;

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; і

R^9 означає водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл.

13. Сполука за п. 12, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R¹ означає водень, арил, арилалкіл або алкоксикарбоніл;

R² означає водень, карбоксилалкіл, алкоксикарбоніалкіл або арилалкоксикарбоніалкіл;

R³ означає арилалкоксил, у якому алкільний радикал в арилалкоксильному заміснику містить як замісники -R⁸C(O)OR⁷, і в якому арильний радикал в арилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає галоген й -R⁸-OR⁷;

всі R⁴ незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкоксигрупу, галоген, галогеналкіл, аміно-, моноалкіламіно- і діалкіламіногрупу;

R⁵ означає водень;

R⁶ означає водень;

всі R⁷ означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл; і

всі R⁸ означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг.

14. Сполука за п. 13 вибрана із групи, яка включає наступні сполуки:

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-4-(1-феніл-1-метоксикарбоніл)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(1-феніл-1-метоксикарбоніл)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-хлор-4-(1-карбокси-1-феніл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-нафт-1-ил-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-хлор-8-фтор-4-(1-метоксикарбоніл-1-феніл)метоксигінолін в оцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-хлор-8-фтор-4-(1-карбокси-1-феніл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-фтор-4-(1-карбокси-1-(2-фтор)феніл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-4-(1-етоксикарбоніл-1-феніл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-фтор-4-(1-карбокси-1-(4-хлор)феніл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-фтор-4-(1-карбокси-1-(3-метокси)феніл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6,8-дифтор-4-(1-карбокси-1-феніл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-диметиламіно-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-хлор-6-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-хлор-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(1,1-диметилетоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-метоксикарбонілпропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(1,1-диметилетоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(метоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(1,1-диметилетиламінокарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(фуран-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(феніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін і

2-[1S-(4-(феніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті.

15. Сполука за п. 1, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R¹ означає водень, алкіл, арилалкіл або алкоксикарбоніл;

R² означає водень, карбоксилалкіл, алкоксикарбоніалкіл або арилалкоксикарбоніалкіл;

R³ означає гетероарил, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із

групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, і $-R^8-N(R^7)_2$; всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкоксигрупу, галоген, галогеналкіл, аміно-, моноалкіламіно- і діалкіламіногрупу;

R^5 означає водень;

R^6 означає водень;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл; і

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг.

16. Сполука за п. 15, а саме 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл)хінолін у трифтороцтовій кислоті.

17. Сполука за п. 1, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень, алкіл, арилалкіл або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл або арилалкоксикарбоніалкіл;

R^3 означає гетероарилалкокси, у якому алкоксильний радикал у гетероарилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що включає галоген і $-R^8-C(O)OR^7$, і де гетероарильний радикал у гетероарилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ і $-R^8-N(R^7)_2$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкоксигрупу, галоген, галогеналкіл, аміно-, моноалкіламіно- і діалкіламіногрупу;

R^5 означає водень;

R^6 означає водень;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл; і

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг.

18. Сполука за п. 17, вибрана з групи, яка включає наступні сполуки:

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метоксихінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(2-метилтіазол-4-іл)метоксихінолін у трифтороцтовій кислоті;

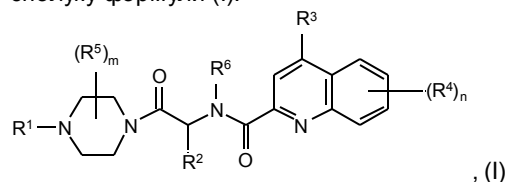
2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-метоксикарбонілпропіл]амінокарбоніл-4-(1-феніл-1-етоксикарбоніл-1-хлор)метоксихінолін;

2-[1-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-фтор-4-(1-карбокси-1-тієн-3-іл)метоксихінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-хлор-7-метил-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метоксихінолін і

2-[1-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-хлор-7-метил-4-(2-метилтіазол-4-іл)метоксихінолін у трифтороцтовій кислоті.

19. Фармацевтична композиція, застосовна для лікування ссавця, у якого є патологічний стан, який характеризується тромбичною активністю, що містить фармацевтично прийнятний наповнювач і сполуку формули (I):



у якій:

m і n незалежно дорівнюють від 1 до 4;

R^1 означає водень, алкіл, карбоксіалкіл, арил, арилалкіл, алкілкарбоніл, арилоксіалкілкарбоніл, карбоксіалкілкарбоніл, алкоксикарбоніалкілкарбоніл, алкоксикарбоніалкіл, алкоксикарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, циклоалкілкарбоніл, галогеналкоксикарбоніл, амінокарбоніл, моноалкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкоксикарбоніламінокарбоніл або гетероцикліалкілкарбоніл;

R^2 означає водень, алкіл, арил, арилалкіл, алкілсульфоніалкіл, арилалкоксіалкіл, гідроксіалкіл, аміноалкіл, галогеналкілсульфоніламіноалкіл, карбоксіалкілтіоалкіл, алкоксикарбоніалкілтіоалкіл, карбоксіалкіл, (карбокси)(гідроксі)алкіл, карбоксіалкоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл, арилалкоксикарбоніалкіл, карбоксіалкоксикарбоніалкіл, алкоксикарбоніалкоксикарбоніалкіл, амінокарбоніалкіл, арилалкоксикарбоніламіноалкіл, алкоксикарбоніалкіламінокарбоніалкіл, карбоксіалкіламінокарбоніалкіл, (алкоксикарбоніалкіл)(алкіл)амінокарбоніалкіл, (карбоксіалкіл)(алкіл)амінокарбоніалкіл або гетероцикліалкіл;

R^3 означає арил або арилоксигрупу, кожна з яких необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$;

або R^3 означає арилалкіл або арилалкоксигрупу, у якій алкільний радикал в арилалкільному або арилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає галоген, ціано-, нітрогрупу, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ й $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, і в якій алкільний радикал в арилалкільному або арилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$;

або R^3 означає гетероарил, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, -

$R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$;

або R^3 означає гетероарилалкокси, у якому алкоксильний радикал у гетероарилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що включає галоген, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$ і де гетероарильний радикал у гетероарилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкокси-, арилоксигрупу, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси-, гідрокси-, ціано-, алкілтіо-, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніл, нітро-, аміно-, моноалкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксилкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, ді(алкілкарбоніл)аміно-, гідроксильний, діалкіламіноалкіл, карбоксилкокси-, алкоксикарбонілалкокси-, діалкіламіноалкокси- і гетероциклілалкоксигрупу;

всі R^5 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, гідроксильний, арилалкіл, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, карбоксилкіл й алкоксикарбонілакіл;

R^6 означає водень, алкіл, карбоксилкіл або алкоксикарбонілакіл;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл;

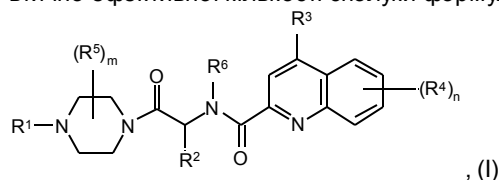
всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; і

всі R^9 означають водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл;

у вигляді одного стереоізомера, суміші окремих стереоізомерів або рацемічної суміші;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

20. Спосіб лікування патологічного стану, що характеризується тромбічною активністю, який включає введення савцеві, у якого є патологічний стан, що характеризується тромбічною активністю, терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I):



у якій:

m і n незалежно дорівнюють від 1 до 4;

R^1 означає водень, алкіл, карбоксилкіл, арил, арилалкіл, алкілкарбоніл, арилоксилкілкарбоніл, карбоксилкілкарбоніл, алкоксикарбонілакілкарбоніл, алкоксикарбонілакіл, алкоксикарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, циклоалкілкарбоніл, галогеналкоксикарбоніл, амінокарбоніл, моноалкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкоксикарбоніламінокарбоніл або гетероциклілкарбоніл;

R^2 означає водень, алкіл, арил, арилалкіл, алкілсульфонілакіл, арилалкоксилкіл, гідроксильний, аміноалкіл, галогеналкілсульфоніламіноалкіл, карбоксилкілтіоалкіл, алкоксикарбонілакілтіоалкіл, карбоксилкіл, (карбокси)(гідрокси)алкіл, карбоксилкоксилкіл, алкоксикарбонілакіл, арилалкоксикарбонілакіл, карбоксилкоксикарбонілакіл, алкоксикарбонілалкоксикарбонілакіл, амінокарбонілакіл, арилалкоксикарбоніламіноалкіл, алкоксикарбонілакіламінокарбонілакіл, карбоксилкіламінокарбонілакіл, (алкоксикарбонілакіл)(алкіл)амінокарбонілакіл, (карбоксилкіл)(алкіл)амінокарбонілакіл або гетероциклілакіл;

R^3 означає арил або арилоксигрупу, кожна з яких необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$;

або R^3 означає арилалкіл або арилалкоксигрупу, у якій алкільний радикал в арилалкільному або арилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$;

або R^3 означає гетероарил, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$;

або R^3 означає гетероарилалкокси, у якому алкоксильний радикал у гетероарилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних з групи, що включає галоген, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$ і де гетероарильний радикал у гетероарилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкокси-, арилоксигрупу, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси-, гідрокси-, ціано-, алкілтіо-, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніл, нітро-, аміно-, моноалкі-

ламіно-, діалкіламіно-, карбоксилкіламіно-, алкіл-карбоніламіно-, ді(алкілкарбоніл)аміно-, гідроксилкіл-, діалкіламіноалкіл-, карбоксилалкокси-, алкокси-карбоніалкокси-, діалкіламіноалкокси- і гетероцикліалкоксигрупу; всі R⁵ незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, гідроксилкіл, арилалкіл, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, карбоксилкіл й алкоксикарбоніалкіл; R⁶ означає водень, алкіл, карбоксилкіл або алкоксикарбоніалкіл;

всі R⁷ означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл; всі R⁸ означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; і всі R⁹ означають водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл; у вигляді одного стереоізомера, суміші окремих стереоізомерів або рацемічної суміші; або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід стосується похідних хіноліну, їх застосування як антагоністів аденозиндифосфатного рецептора тромбоцитів, композицій, які їх містять, і способів їх одержання.

Тромбоцити взаємодіють із системами коагуляції й фібринолізу при підтриманні гемостазу й при патогенезі тромбозу й тромбоемболії. Тромбоцити швидко прилипають до ураженої тканини судин і виділяють багато протромботичних, хемотактичних і мітогенних факторів, призначених для стимулювання гемостазу й загоєння ран. Тромбоцити також відіграють важливу роль в артеріальному тромбозі - частій причині смерті й інвалідності пацієнтів, які страждають від серцево-судинного захворювання. Інгібітори тромбоцитів успішно застосовували для вторинної профілактики артеріального тромбозу в пацієнтів, які страждають від захворювань коронарних, мозкових і периферичних судин.

Тромбоцити прилипають до відкритого субендотелію після пошкодження стінки судини шляхом зв'язування з фактором фон Віллебранда (vWf) і колагеном. Це викликає зміну форми тромбоцитів від дископодібної до круглої із псевдоподіями, що підсилює прилипання й агрегацію тромбоцитів. Звичайним кінцевим шляхом агрегації тромбоцитів є активація фібриногенового рецептора (GPIIb-IIIa). Внаслідок цього димерні молекули фібриногену, які містяться в плазмі, можуть зв'язуватися із тромбоцитами й з'єднувати їх один з одним з утворенням агрегатів.

Активовані тромбоцити виділяють вміст своїх гранул, багато з компонентів якого впливають безпосередньо на клітини крові, включаючи самі тромбоцити, і ендотелій. Тромбоцити містять декілька типів секреторних гранул. Щільні гранули містять аденозиндифосфат ("АДФ"), аденозинтрифосфат ("АТФ") і серотонін. α-Гранули містять декілька тромбоцит-специфічних білків (фактор тромбоцитів 4 й β-тромбоглобулін), фактори росту (PDGF, TGF-β, EGF й ECGF) і коагуючі фактори (фібриноген, фактор V й vWf). Тромбоцити також виробляють біологічно активні арахідонові кислоти. Добре відомим є Тх₂, який інгібується аспірином шляхом оборотної інактивації Тх₂, який виробляє циклооксигеназу.

Багато стимулюючих речовин, таких як колаген, АДФ і тромбоксан А₂ (Тх₂), активують тромбоцити шляхом зв'язування з рецепторами на

поверхні їх клітин. Більшість із цих рецепторів являє собою рецептори зв'язування G-білка. Показано, що активація G-білків є важливим чинником в активації тромбоцитів. Наприклад, тромбоцити Gq-/мишей не піддаються агрегації при впливі тромбіну, колагену, АДФ й Тх₂ [Offermans, S. et al, Nature (1998), Vol. 389, No.11, pp.183-185]. Інтерпретовано багато наступних сигналів, включаючи активацію фосфоліпази-С (PLC) і протеїнкінази С, підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, зниження вмісту цАМФ і фосфорилювання тирозину.

АДФ відіграє головну роль в активації тромбоцитів. АДФ не тільки викликає первинну агрегацію тромбоцитів, але й відповідає за вторинну агрегацію після активації іншими агоністами, такими як тромбін і колаген. АДФ, який міститься в дуже високих концентраціях у щільних гранулах тромбоцитів, вивільняється, коли тромбоцити активуються, для посилення агрегації тромбоцитів.

Агрегація тромбоцитів, яка викликається АДФ, відіграє важливу роль у підтримці нормального гемостазу. Деякі вроджені геморагічні порушення були пов'язані зі зменшенням кількості АДФ рецепторів тромбоцитів і недостатньою агрегацією тромбоцитів, викликану АДФ. У пацієнтів, які страждають від порушення депо, яке обумовлено порушеннями зберігання нуклеотидів й/або їх секреції із щільних гранул тромбоцитів, спостерігається зменшена агрегація тромбоцитів у відповідь на колаген й інші стимули, що обумовлено відсутністю посилюючого впливу АДФ.

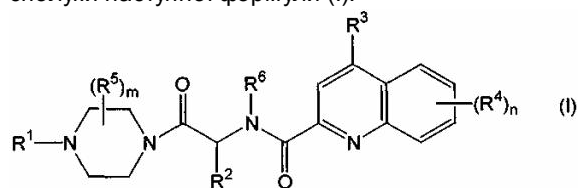
Агрегація тромбоцитів, яка викликається АДФ, також відіграє ключову роль у стимулюванні й розвитку тромбозу. Показано, що введення АДФ викликає утворення тромбів у брижових венулах щурів і мишей. На противагу цьому показано, що ферменти, які видаляють АДФ, дуже різко зменшують осадження тромбоцитів на колагені й інгібують викликаний лазером тромбоз у брижових артеріолах і венулах щурів, що свідчить на користь теорії про те, що АДФ відіграє роль в опосередкуванні залучення тромбоцитів для утворення тромбу. Описано ряд ранніх сигналів у тромбоцитах, які викликаються АДФ. До них належать тимчасове підвищення концентрації вільного цитоплазматичного кальцію, інгібування аденілатциклази за допомогою активації G₁₂, під-

вищення цитозольного pH за допомогою активації Na^+/H^+ -обміну й оголення центрів тромбоцитів, які зв'язують фібриноген, незалежно від протеїнази C. Хоча ці сигнали спільно вносять вклад в агрегацію тромбоцитів, з'ясування конкретної ролі кожного з них залишається завданням майбутніх досліджень.

Сучасна модель агрегації тромбоцитів, яка викликається АДФ, включає два зв'язаних з білком G пуринергічних рецептори, один із яких зв'язаний з активацією шляху фосфоліпази C (P2Y_1), а інший зв'язаний з інгібуванням аденілатциклази (P2Y_{AC}). P2Y_{AC} є найбільш переважною мішенню для антагоніста рецептора АДФ тромбоцита з кількох причин. По-перше, P2Y_{AC} є переважно тромбоцитспецифічним. По-друге, він необхідний для агрегації, яка викликається АДФ. По-третє, він відіграє важливу роль у підтриманні агрегації, яка викликається тромбіном або колагеном. Нарешті, він є молекулярною мішенню для антиагрегаційних лікарських препаратів, таких як клопідогрел і тиклопідин. Показано, що обидва ці лікарські препарати ефективні при різних моделях тромбозу. Однак показано, що клопідогрел є необоротним інгібітором агрегації тромбоцитів з повільним початком впливу. Аналогічним чином, також показано, що аналоги АТФ, AR-C67085 й AR-C69931MX, які є активними антагоністами агрегації тромбоцитів, яка викликається АДФ, є ефективними для моделей тромбозу й у цей час проводяться їх клінічні дослідження. Всі ці дані показують, що АДФ є критично важливим медіатором утворення артеріального тромбу й, отже, є чудовою мішенню для протитромботичного втручання.

Якщо зіставити властивості сучасних пероральних інгібіторів тромбоцитів, таких як аспірин, клопідогрел і тиклопідин, стає зрозуміло, що, сучасні пероральні інгібітори тромбоцитів хоча і є відносно безпечними, мають лише помірну ефективність при запобіганні тромбозних ускладнень у пацієнтів, які мають захворювання судин. Зрозуміло, що в цій галузі необхідний активний, селективний, оборотний, активний при пероральному введенні інгібітор рецептора АДФ тромбоцитів (P2Y_{AC}).

Сполуки, запропоновані в даному винаході, є антагоністами рецептора АДФ тромбоцитів, P2Y_{AC} , і тому застосовні при лікуванні патологічних станів, які характеризуються тромбічною активністю, і тим самим застосовні як антитромботичні засоби при лікуванні й запобіганні тромбозу. Відповідно до цього одним об'єктом даного винаходу є сполуки, вибрані із групи, яка включає сполуки наступної формули (I):



у якій:

тип незалежно дорівнюють від 1 до 4;

R^1 означає водень, алкіл, карбоксилалкіл, арил, арилалкіл, алкілкарбоніл, арилоксилалкілкарбоніл, карбоксилалкілкарбоніл, алкоксикарбонілалкілкарбоніл, алкоксикарбонілалкіл, алкоксикарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, циклоалкілкарбоніл, галогеналкоксикарбоніл, амінокарбоніл, моноалкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкоксикарбоніламінокарбоніл або гетероцикліалкарбоніл;

R^2 означає водень, алкіл, арил, арилалкіл, алкілсульфонілалкіл, арилалкоксилалкіл, гідроксилалкіл, аміноалкіл, галогеналкілсульфоніламіноалкіл, карбоксилалкілтіоалкіл, алкоксикарбонілалкілтіоалкіл, карбоксилалкіл, (карбокси)(гідрокси)алкіл, карбоксилалкоксилалкіл, алкоксикарбонілалкіл, арилалкоксикарбонілалкіл, карбоксилалкоксикарбонілалкіл, алкоксикарбонілалкоксикарбонілалкіл, амінокарбонілалкіл, арилалкоксикарбоніламіноалкіл, алкоксикарбонілалкіламінокарбонілалкіл, карбоксилалкіламінокарбонілалкіл, (алкоксикарбонілалкіл)(алкіл)амінокарбоніл алкіл, (карбоксилалкіл)(алкіл)амінокарбонілалкіл або гетероцикліалкіл;

R^3 означає арил або арилоксигрупу, кожна з яких обов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, піано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-\text{R}^8\text{-OR}^7$, $-\text{R}^8\text{-C(O)OR}^7$, $-\text{R}^8\text{-C(O)N(R}^7\text{)}_2$, $-\text{R}^8\text{-C(O)R}^7$, $-\text{R}^8\text{-N(R}^7\text{)}_2$, $-\text{R}^8\text{-N(R}^7\text{)C(O)R}^7$, $-\text{R}^8\text{-N(R}^7\text{)C(O)OR}^9$, $-\text{R}^8\text{-N(R}^7\text{)-S(O)}_2\text{-R}^7$ й $-\text{R}^8\text{-C[N(R}^7\text{)}_2\text{]-C(O)OR}^7$;

або R^3 означає арилалкіл або арилалкоксигрупу, у якій алкільний радикал в арилалкільному або арилалкоксильному заміснику обов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає галоген, ціано-, нітрогрупу, $-\text{R}^8\text{-OR}^7$, $-\text{R}^8\text{-C(O)OR}^7$, $-\text{R}^8\text{-C(O)N(R}^7\text{)}_2$, $-\text{R}^8\text{-C(O)R}^7$, $-\text{R}^8\text{-N(R}^7\text{)}_2$, $-\text{R}^8\text{-N(R}^7\text{)C(O)R}^7$ й $-\text{R}^8\text{-N(R}^7\text{)C(O)OR}^9$, і в якій алкільний радикал в арилалкільному або арилалкоксильному заміснику обов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-\text{R}^8\text{-OR}^7$, $-\text{R}^8\text{-C(O)OR}^7$, $-\text{R}^8\text{-C(O)N(R}^7\text{)}_2$, $-\text{R}^8\text{-C(O)R}^7$, $-\text{R}^8\text{-N(R}^7\text{)}_2$, $-\text{R}^8\text{-N(R}^7\text{)C(O)R}^7$, $-\text{R}^8\text{-N(R}^7\text{)C(O)OR}^9$, $-\text{R}^8\text{-N(R}^7\text{)-S(O)}_2\text{-R}^7$ й $-\text{R}^8\text{-C[N(R}^7\text{)}_2\text{]-C(O)OR}^7$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкокси-, арилоксигрупу, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси-, гідрокси-, ціано-, алкілтіо-, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніл, нітро-, аміно-, моноалкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксилалкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, ди(алкілкарбоніл)аміно-, гідроксилалкіл, діалкіламіноалкіл, карбоксилалкокси-, алкоксикарбонілалкокси-, діалкіламіноалкокси- і гетероцикліалкоксигрупу;

всі R^5 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, гідроксилалкіл, арилалкіл, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, карбоксилалкіл й алкоксикарбонілалкіл;

R^6 означає водень, алкіл, карбоксилалкіл або алкоксикарбонілалкіл;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл;

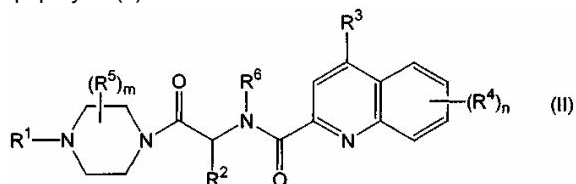
всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; і

всі R^9 означають водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл;

у вигляді одного стереоізомера, суміші окремих стереоізомерів або рацемічної суміші;

або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Іншим об'єктом даного винаходу є сполуки, вибрані із групи, яка включає сполуки наступної формули (II):



у якій:

тип незалежно дорівнюють від 1 до 4;

R^1 означає водень, алкіл, карбоксилалкіл, арил, арилалкіл, алкілкарбоніл, арилоксилалкілкарбоніл, карбоксилалкілкарбоніл, алкоксикарбонілалкілкарбоніл, алкоксикарбонілалкіл, алкоксикарбоніл, арилкарбоніл, арилоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, циклоалкілкарбоніл, галогеналкоксикарбоніл, амінокарбоніл, моноалкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкоксикарбоніламінокарбоніл або гетероциклілкарбоніл;

R^2 означає водень, алкіл, арил, арилалкіл, алкілсульфонілалкіл, арилалкоксилалкіл, гідроксилалкіл, аміноалкіл, галогеналкілсульфоніламіноалкіл, карбоксилалкілтіоалкіл, алкоксикарбонілалкілтіоалкіл, карбоксилалкіл, (карбокси)(гідрокси)алкіл, карбоксилалкоксилалкіл, алкоксикарбонілалкіл, арилалкоксикарбонілалкіл, карбоксилалкоксикарбонілалкіл, алкоксикарбонілалкоксикарбонілалкіл, амінокарбонілалкіл, арилалкоксикарбоніламіноалкіл, алкоксикарбонілалкіламінокарбонілалкіл, карбоксилалкіламінокарбоніл алкіл, (алкоксикарбоніл алкіл)(алкіл)амінокарбонілалкіл, (карбоксилалкіл)(алкіл)амінокарбонілалкіл або гетероциклілалкіл;

R^3 означає гетероарил, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

або R^3 означає гетероарил, у якому алкоксильний радикал у гетероарилоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає галоген, ціано-, нітрогрупу, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ й $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$, і де гетероарильний радикал у гетероарилоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкокси-, арилоксигрупу, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси-, гідрокси-, ціано-, алкілтіо-, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніл, нітро-, аміно-, моноалкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксилалкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, ди(алкілкарбоніл)аміно-, гідроксилалкіл, діалкіламіноалкіл, карбоксилалкокси-, алкоксикарбонілалкокси-, діалкіламіноалкокси- і гетероциклілалкоксигрупу;

всі R^5 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, гідроксилалкіл, арилалкіл, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, карбоксилалкіл й алкоксикарбонілалкіл;

R^6 означає водень, алкіл, карбоксилалкіл або алкоксикарбонілалкіл;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл;

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; і

всі R^9 означають водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл;

у вигляді одного стереоізомера, суміші окремих стереоізомерів або рацемічної суміші;

або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Іншим об'єктом даного винаходу є фармацевтичні композиції, застосовні при лікуванні свавця, у якого є патологічний стан, який характеризується тромбічною активністю, ця композиція включає фармацевтично прийнятний інертний наповнювач і сполуку формули (I) або сполуку формули (II), визначену вище.

Іншим об'єктом даного винаходу є способи лікування патологічних станів, які характеризуються тромбічною активністю, ці способи включають введення свавцеві, у якого є патологічний стан, який характеризується тромбічною активністю, терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I) або формули (II), визначеної вище.

Визначення

При використанні в даному описі й доданій формулі винаходу, якщо не вказане інше, то наведені нижче терміни мають представлені нижче значення:

"Алкіл" означає вуглеводневий радикал з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який складається лише з атомів вуглецю й водню, не містить кратних зв'язків, який містить від 1 до 8 атомів вуглецю, і який приєднаний до іншої частини молекули за допомогою ординарного зв'язку, наприклад, метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил (ізопропіл), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилетил (трет-бутил) і т.п. Якщо в описі спеціально не вказане інше, то слід розуміти, що для всіх визначених нижче радикалів, які містять заміщену алкільну групу, заміщення може відбуватися за будь-яким атомом вуглецю алкільної групи.

"Алкіленовий ланцюг" означає лінійний або розгалужений двовалентний вуглеводневий ланцюг, який складається лише з атомів вуглецю й водню, не містить кратних зв'язків й містить від 1 до 8 атомів вуглецю, наприклад, метилен, етилен, пропіл, н-бутилен і т.п.

"Алкілкарбоніл" означає радикал формули $-C(O)-R_a$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, наприклад, ацетил, етилкарбоніл, н-пропілкарбоніл і т.п.

"Алкілкарбоніламіногрупа" означає радикал формули $-N(H)-C(O)-R_a$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, наприклад, ацетиламіно-, етилкарбоніламіно-, н-пропілкарбоніламіногрупа й т.п.

"Алкілтіогрупа" означає радикал формули $-S-R_a$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, наприклад, метилтіо-, етилтіо-, н-пропілтіогрупа й т.п.

"Алкілсульфонілалкіл" означає радикал формули $-R_a-S(O)_2-R_a$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, метилсульфонілметил, 2-метилсульфонілметил, 2-етилсульфонілпропіл і т.п.

"Алкоксигрупа" означає радикал формули $-OR_a$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, наприклад, метокси-, етокси-, н-пропокси-, 1-метилетокси- (ізопропокси-) н-бутокси-, н-пентокси-, 1,1-диметилетоксигрупа (трет-бутокси-) і т.п.

"Алкоксикарбоніл" означає радикал формули $-C(O)OR_a$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл і т.п.

"Алкоксикарбоніалкіл" означає радикал формули $-R_a-C(O)OR_a$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, метоксикарбонілметил, (1,1-диметилетокси)карбонілметил, 2-(метоксикарбоніл)етил і т.п.

"Алкоксикарбоніламінокарбоніл" означає радикал формули $-C(O)-N(H)-C(O)OR_a$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, наприклад, метоксикарбоніламінокарбоніл, етоксикарбоніламінокарбоніл, н-пропоксикарбоніламінокарбоніл і т.п.

"Алкоксіалкоксіалкілкарбоніл" означає радикал формули $-C(O)-R_a-O-R_a-O-R_a$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, 2-(етокси)етоксиметилкарбоніл, 3-(2-(н-бутокси)етокси)пропілкарбоніл і т.п.

"Алкоксикарбоніалкіл" означає радикал формули $-R_a-C(O)OR_a$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, метоксикарбонілметил, 2-(етоксикарбоніл)етил, 2-(метоксикарбоніл)пропіл і т.п.

"Алкоксикарбоніалкоксигрупа" означає радикал формули $-O-R_a-C(O)OR_a$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, метоксикарбонілметокси-, 2-(етоксикарбоніл)етокси-, 2-метоксикарбонілпропоксигрупа й т.п.

"Алкоксикарбоніалкілкарбоніл" означає радикал формули $-C(O)-R_a-C(O)OR_a$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, метоксикарбонілметилкарбоніл, 2-(етоксикарбоніл)етилкарбоніл, 2-(метоксикарбоніл)пропілкарбоніл і т.п.

"Алкоксикарбоніалкіламінокарбоніалкіл" означає радикал формули $-R_a-C(O)-N(H)-R_a-C(O)OR_a$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, метоксикарбонілметил, 2-(етоксикарбоніл)етиламінокарбонілметил, 2-(2-(метоксикарбоніл)пропіламінокарбоніл)пропіл і т.п.

"Алкоксикарбоніалкілтіоалкіл" означає радикал формули $-R_a-S-R_a-C(O)OR_a$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, метоксикарбонілметилтіометил, 2-(етоксикарбоніл)етилтіометил, 2-(2-(метоксикарбоніл)пропілтіо)пропіл і т.п.

"Алкоксикарбоніалкоксикарбоніалкіл" означає радикал формули $-R_a-C(O)-O-R_a-C(O)OR_a$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, метоксикарбонілметоксигрупа, 2-(етоксикарбоніл)етоксикарбонілметил, 3-(2-(метоксикарбоніл)пропоксикарбоніл)пропіл і т.п.

"(Алкоксикарбоніалкіл)(алкіл)амінокарбоніалкіл" означає радикал формули $-R_a-C(O)-N(R_a)-R_a-C(O)OR_a$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, (метоксикарбонілметил)(метил)амінокарбонілметил, 2-((етоксикарбонілметил)(метил)амінокарбоніл)етил і т.п.

"Аміногрупа" означає радикал $-NH_2$.

"Аміноалкіл" означає радикал формули $-R_a-NH_2$, наприклад, амінометил, 2-амінометил, 2-амінопропіл і т.п.

"Амінокарбоніл" означає радикал $-C(O)NH_2$.

"Амінокарбоніалкоксигрупа" означає радикал формули $-O-R_a-C(O)NH_2$, наприклад, амінокарбонілметокси-, 2-(амінокарбоніл)етокси-, 2-(амінокарбоніл)пропоксигрупа й т.п.

"Амінокарбоніалкіл" означає радикал формули $-R_a-C(O)NH_2$, наприклад, амінокарбонілметил, 2-(амінокарбоніл)етил, 2-(амінокарбоніл)пропіл і т.п.

"Арил" означає фенільний або нафтильний радикал. Якщо в описі спеціально не вказане інше, то термін "арил" або префікс "арил-" (як, наприклад, в "арилалкілі") включає арильний радикали, які необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, де R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл, всі R означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг і всі R^9 означають водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл, визначені в даному винаході.

"Арилалкіл" означає радикал формули $-R_aR_b$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, заміщений за допомогою R_b , арильного радикала, визначеного вище, наприклад, бензилу. Радикал R_a може необов'язково містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи,

яка включає галоген, ціано-, нітрогрупу, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ й $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$, де всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл, всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг і всі R^9 означають водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл, визначені в даному винаході. Радикал R_b може необов'язково містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, де всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл, всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг і всі R^9 означають водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл, визначені в даному винаході.

"Арилоксигрупа" означає радикал формули $-OR_b$, у якій R_b означає необов'язково заміщений арильний радикал, визначений вище, наприклад, феноксигрупа.

"Арилкарбоніл" означає радикал формули $-C(O)-R_b$, у якій R_b означає необов'язково заміщений арильний радикал, визначений вище, наприклад, фенілкарбоніл, (4-ацетиламінофеніл)карбоніл, (2-метоксифеніл)карбоніл і т.п. Для R^1 переважними арилкарбонільними радикалами є такі радикали, у яких група R_b необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає ацетиламіно-, карбокси-, амінокарбоніл, алкоксикарбоніл, галогеналкокси-, алкоксигрупу й алкіл.

"Арилоксикарбоніл" означає радикал формули $-C(O)OR_b$, у якій R_b означає необов'язково заміщений арильний радикал, визначений вище, наприклад, феноксикарбоніл.

"Арилоксіалкілкарбоніл" означає радикал формули $-C(O)OR_aR_b$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, заміщений за допомогою R_b , необов'язково заміщеного арильного радикала, визначеного вище, наприклад, феноксиметилкарбоніл, (2-феноксietил)карбоніл і т.п.

"Арилалкоксигрупа" означає радикал формули $-OR_e$, у якій R_e означає необов'язково заміщений арилалкільний радикал, визначений вище, наприклад, бензилокси-, 3-фенілпропоксигрупа й т.п.

"Арилалкоксіалкіл" означає радикал формули $-R_a-OR_e$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, і R_e означає необов'язково заміщений арилалкільний радикал, визначений вище, наприклад, бензилоксиметил, 2-(бензилокси)етил, 2-(бензилокси)пропіл і т.п.

"Арилалкоксикарбоніл" означає радикал формули $-C(O)OR_e$, у якій R_e означає необов'язково заміщений арилалкільний радикал, визначений вище, наприклад, бензилоксикарбоніл і т.п.

"Арилалкоксикарбоніалкіл" означає радикал формули $-R_a-C(O)OR_e$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище й R_e означає необов'язково заміщений арилалкільний радикал,

визначений вище, наприклад, бензилоксикарбонілметил, 2-(бензилоксикарбоніл)етил, 3-((нафтален-2-іл)окси)карбоніл)пропіл і т.п.

"Арилалкоксикарбоніламіноалкіл" означає радикал формули $-R_a-N(H)-C(O)OR_e$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище й R_e означає необов'язково заміщений арилалкільний радикал, визначений вище, наприклад, бензилоксикарбоніламінометил, 2-(бензилоксикарбоніламіно)етил, 2-(бензилоксикарбоніламіно)пропіл і т.п.

"Карбокси" означає радикал $-C(O)OH$.

"Карбоксіалкіл" означає радикал формули $-R_a-C(O)OH$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, наприклад, карбоксиметил, 2-карбоксietил, 2-карбоксипропіл і т.п.

"Карбоксіалкоксигрупа" означає радикал формули $-O-R_a-C(O)OH$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, наприклад, карбоксиметокси-, 2-карбоксietокси-, 2-карбоксипропоксигрупа й т.п.

"Карбоксіалкілкарбоніл" означає радикал формули $-C(O)-R_a-C(O)OH$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, наприклад, 2-карбоксietилкарбоніл, карбоксиметилкарбоніл, 3-карбоксипропілкарбоніл і т.п.

"Карбоксіалкіламіногрупа" означає радикал формули $-N(H)-R_a-C(O)OH$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, наприклад, карбоксиметиламіно-, 2-карбоксietиламіно-, 3-карбоксипропіламіногрупа й т.п.

"Карбоксіалкіламінокарбоніалкіл" означає радикал формули $-R_a-C(O)-N(H)-R_a-C(O)OH$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, карбоксиметиламінокарбонілметил, 2-(карбоксиметиламінокарбоніл)етил, 2-(2-карбоксietил)амінокарбоніл)етил, 3-(2-карбоксietил)амінокарбоніл)бутил і т.п.

"Карбоксіалкілтіоалкіл" означає радикал формули $-R_a-S-R_a-C(O)OH$ де всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, карбоксиметилтіометил, (і-карбоксietил)тіометил, 2-((1-карбоксипропіл)тіо)етил і т.п.

"Карбоксіалкоксіалкіл" означає радикал формули $-R_a-O-R_a-C(O)OH$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, 2-(карбоксиметокси)етил, (2-карбоксietокси)метил, 3-(2-карбоксипропокси)пропіл і т.п.

"Карбоксіалкоксикарбоніалкіл" означає радикал формули $-R_a-C(O)-O-R_a-C(O)OH$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, карбоксиметоксикарбонілметил, 2-(карбоксиметоксикарбоніл)етил, 2-((2-карбоксietокси)карбоніл)пропіл і т.п.

"Циклоалкіл" означає стабільний 3- -10-членний моноциклічний або біциклічний радикал, який є насиченим і складається лише з атомів вуглецю й водню, наприклад, циклопропіл, циклобутан, циклопентил, циклогексил, декалініл і т.п. Якщо в описі спеціально не вказане інше, то термін "циклоалкіл" включає циклоалкільні радикали, які необов'язково містять один або більшу

кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, де всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл, всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг, і всі R^9 означають водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл, визначені в даному винаході.

"Циклоалкілкарбоніл" означає радикал формули $-C(O)-R_c$, у якій R_c означає циклоалкільний радикал, визначений вище, наприклад, циклобутилкарбоніл, циклопропілкарбоніл і т.п. Для R^1 переважним циклоалкілкарбонільним радикалом є такий радикал, у якому група R_0 необов'язково заміщена фенільною групою.

"(Карбокси)(гідрокси)алкіл" означає радикал формули $-R_a(OH)-C(O)OH$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, заміщений гідроксильним радикалом і карбоксильним радикалом, певними в даному винаході, наприклад, 1-карбокси-3-гідроксипропіл, 2-карбокси-4-гідроксибутил, 1-карбокси-5-гідроксипент-2-ил і т.п.

"(Карбоксіалкіл)(алкіл)амінокарбонілакіл" означає радикал формули $-R_a-C(O)-N(R_a)-R_a-C(O)OH$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, і в якому атом азоту заміщений групою R_a і групою $-R_a-C(O)OH$, наприклад, (карбоксіетил)(етил)амінокарбонілметил, 2-((2-карбоксіетил)(метил)амінокарбоніл)етил і т.п.

"Ціано" означає радикал $-C\equiv N$.

"Діалкіламіногрупа" означає радикал формули $-N(R_a)-R_a$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, наприклад, диметиламіно-, діетиламіно-, метилетиламіногрупа й т.п.

"Діалкіламінокарбоніл" означає радикал формули $-C(O)-N(R_a)-R_a$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, наприклад, диметиламінокарбоніл, діетиламінокарбоніл, метил(етил)амінокарбоніл і т.п.

"Діалкіламіноалкіл" означає радикал формули $-R_a-N(R_a)-R_a$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, диметиламінометил, 2-(діетиламіно)етил, 3-(метил(етил)аміно)пропіл і т.п.

"Діалкіламіноалкоксигрупа" означає радикал формули $-O-R_a-N(R_a)-R_a$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, диметиламінометокси-, 2-(діетиламіно)етокси-, 3-(метил(етил)аміно)пропоксигрупа й т.п.

"Ди(алкілкарбоніл)аміногрупа" означає радикал формули $-N(C(O)-R_a)-C(O)-R_a$, у якій всі R_a незалежно означають алкільний радикал, визначений вище, наприклад, ди(ацетил)аміно-, ди(етилкарбоніл)аміногрупа й т.п.

"Галоген" означає бром, хлор, йод або фтор.

"Галогеналкіл" означає алкільний радикал, визначений вище, який заміщений одним або більшою кількістю галогенідних радикалів, визначених вище, наприклад, трифторметил, дифтор-

метил, трихлорметил, 2,2,2-трифторпентил, 1-фторметил-2-фторетил, 3-бром-2-фторпропіл, 1-бромметил-2-брометил і т.п.

"Галогеналкілсульфоніламіноалкіл" означає радикал формули $-R_a-N(H)-S(O)_2R_f$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, і R_f означає галогеналкільний радикал, визначений вище, наприклад, 2-(трифторметоксисульфоніламіно)етил, 3-(трифторметоксисульфоніламіно)пропіл і т.п.

"Галогеналкоксигрупа" означає радикал формули $-OR_f$, у якій R_f означає галогеналкільний радикал, визначений вище, наприклад, трифторметокси-, дифторметокси-, трихлорметокси-, 2,2,2-трифторетокси-, 1-фторметил-2-фторетокси-, 3-бром-2-фторпропокси-, 1-бромметил-2-брометоксигрупа й т.п.

"Галогеналкенілоксигрупа" означає радикал формули $-OR_g$, у якій R_g означає галогеналкільний радикал, визначений вище, наприклад, 1,2-дифторетенілокси-, 3-бром-2-фторпроп-1-енілокси-, 1,2-диброметенілоксигрупа й т.п.

"Галогеналкоксикарбоніл" означає радикал формули $-C(O)OR_f$, у якій R_f означає галогеналкільний радикал, визначений вище, наприклад, трифторметоксикарбоніл, дифторметоксикарбоніл, трихлорметоксикарбоніл, 2,2,2-трифторетоксикарбоніл, 1-фторметил-2-фторетоксикарбоніл, 3-бром-2-фторпропоксикарбоніл, 1-бромметил-2-брометоксикарбоніл і т.п.

"Гідроксил" означає радикал $-OH$.

"Гідроксіалкіл" означає алкільний радикал, визначений вище, який заміщений гідроксильним радикалом, наприклад, гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 2-гідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 4-гідроксибутил, 3-гідроксибутил і т.п.

"Гетероциклі" означає стабільний 3-15-членний циклічний радикал, який містить атоми вуглецю й від 1 до 5 гетероатомів, вибраних із групи, яка включає азот, кисень і сірку. Для завдань даного винаходу гетероциклічний радикал може являти собою моноциклічну, біциклічну або трициклічну кільцеву систему, яка може включати конденсовані або місточкові кільцеві системи; і атоми азоту, вуглецю або сірки гетероциклічного радикала необов'язково можуть бути окислені; атом азоту необов'язково може бути четвертинним; і гетероциклічний радикал може бути ароматичним або частково або повністю насиченим. Гетероциклічний радикал може бути приєднаний до основної структури за будь-яким гетероатомом або атомом вуглецю, якщо це приводить до утворення стабільної сполуки. Приклади таких гетероциклічних радикалів включають, але не обмежуються тільки ними, азеїніл, акридиніл, бензimidазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, бензопіраніл, бензопіраноніл, бензофураніл, бензофураноніл, бензотієніл, карбазоліл, циннолініл, декагідроізохіноліл, діоксоланіл, фураніл, фураноніл, ізотіазоліл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолідиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, інданіл, індолізиніл, ізоксазоліл, ізоксазолідиніл, морфолініл, нифтиридиніл, оксадіазоліл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндо-

ліл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, 2-оксоазепиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, оксираніл, піперидиніл, піперазиніл, 4-піперидоніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, піроліл, піролідиніл, піразоліл, піразолідиніл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, хінолініл, хінуклідиніл, ізохінолініл, тiazоліл, тiazолідиніл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, тетрагідрофурил, триазилін, тетрагідропіраніл, тієніл, тіаморфолініл, тіаморфолінілсульфоксид й тіаморфолінілсульфон. Якщо в описі спеціально не вказане інше, то термін "гетероциклін" включає гетероциклільні радикали, визначені вище, які необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, у якій всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл, всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг і всі R^9 означають водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл, визначені в даному винаході.

"Гетероарил" означає гетероциклільний радикал, визначений вище, у якому гетероциклільний радикал є частково або повністю ароматичним.

"Гетероциклілалкіл" означає радикал формули $-R_a-R_h$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, і R_h означає гетероциклільний радикал, визначений вище, наприклад, імідазол-3-ілметил, триазол-3-ілметил, 2-тетразолілметил і т.п. Для R^2 переважними гетероциклілалкілалкільними радикалами є такі радикали, у яких R_h вибраний із групи, яка включає імідазоліл (необов'язково заміщений карбоксилалкілом), індолил, триазоліл і тетразоліл.

"Гетероциклілалкоксигрупа" означає радикал формули $-O-R_a-R_h$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, і R_h означає гетероциклільний радикал, визначений вище, наприклад, 1-тетразолілетокси-,

оксиранілметоксигрупа й т.п. Для R^3 переважними гетероциклілалкоксильними радикалами є такі радикали, у яких R_h вибраний із групи, яка включає оксираніл і тетразоліл. Для R^4 переважними гетероциклілалкоксильними радикалами є такі радикали, у яких R_h означає піролідиніл (який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає гідроксил і карбоксил).

"Гетероарилалкоксигрупа" означає гетероциклілалкоксильний радикал, визначений вище, у якому гетероциклільний радикал є частково або повністю ароматичним.

"Гетероциклілкарбоніл" означає радикал формули $-C(O)-R_h$, у якій R_h означає гетероциклільний радикал, визначений вище, наприклад, фуран-2-ілкарбоніл, піперидин-4-ілкарбоніл, тієн-2-ілкарбоніл, морфолін-4-ілкарбоніл і т.п. Для R^1 переважними гетероциклілкарбонільними радикалами є такі радикали, у яких R_h вибраний із

групи, яка включає фураніл, тієніл, піперидиніл, морфолініл і піридиніл (який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає гідроксил, галоген й алкіл).

"Моноалкіламіногрупа" означає радикал формули $-N(H)-R_a$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, наприклад, метиламіно-, етиламіно-, н-пропіламіногрупа й т.п.

"Моноалкіламінокарбоніл" означає радикал формули $-C(O)-N(H)-R_a$, у якій R_a означає алкільний радикал, визначений вище, наприклад, метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл, н-пропіламінокарбоніл і т.п.

"Ссавець" включає людей і свійських тварин, таких як кішки, собаки, свині, велика рогата худоба, вівці, кози, коні, кролики й т.п.

"Нітрогрупа" означає радикал $-NO_2$.

При використанні в даному винаході "способи, відомі фахівцям із загальною підготовкою в даній галузі техніки", можна встановити за допомогою різних довідників і баз даних. Підходящі довідники й монографії, у яких докладно описаний синтез реагентів, застосовних при одержанні сполук, запропонованих у даному винаході, або в яких наведені посилання на статті, у яких описане одержання, включають, наприклад, ["Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandier et al, "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992]. Конкретні й аналогічні реагенти також можна встановити за допомогою показників відомих хімікатів, підготовлених Службою журналу Chemical Abstract Американського хімічного товариства, які є в більшості публічних й університетських бібліотек, а також в інтерактивних базах даних (за додатковою інформацією можна звернутися в Американське хімічне товариство, Washington, D.C.). Хімікати, які відомі, але не включені в каталоги наявних у продажі, можна одержати за звичайними хімічними синтетичними методиками і багато фірм-постачальників стандартних хімікатів (наприклад, вказані вище) виконують стандартні синтети за замовленням.

"Проліки" означають сполуки, які у фізіологічних умовах або шляхом сольволізу можуть перетворитися в біологічно активну сполуку, пропонується в даному винаході. Таким чином, термін "проліки" стосується метаболічного попередника сполуки, запропонованої в даному винаході, який є фармацевтично прийнятним. Проліки можуть бути неактивними при введенні суб'єктові, який цього потребує, але *in vivo* перетворюються в активну сполуку, запропоновану в даному винаході. Проліки звичайно швидко перетворюються *in vivo* у вихідну сполуку, запропоновану в даному винаході, наприклад, шляхом гідролізу в крові. Сполуки-проліки звичайно забезпечують перева-

ги розчинності, сумісності із тканинами або відкладенням виділенням в організмі ссавця [див. Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp.7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)].

Обговорення проліків наведено в роботах [Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol.14, i в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987], які повністю включені в даний винахід як посилання.

Термін "проліки" також означає будь-який ковалентно зв'язаний носій, який *in vivo* виділяє активну сполуку, запропоновану в даному винаході, якщо таке проліки вводиться ссавцеві. Проліки сполуки, запропонованої в даному винаході, можна одержати шляхом модифікації функціональних груп, які містяться в сполуці, запропонованій у даному винаході, проведеної таким чином, щоб введені при зміні групи при стандартній обробці або *in vivo* відщеплювалися із утворенням вихідної сполуки, запропонованої в даному винаході. Проліки включають сполуки, запропоновані в даному винаході, у яких гідрокси-, аміно-або меркаптогрупа зв'язана з будь-якою групою, яка після введення ссавцеві проліки сполуки, запропонованої в даному винаході, відщеплюється з утворенням вільної гідроксильної, вільної аміно-або вільної меркаптогрупи. Приклади проліків включають, але не обмежуються тільки ними, ацетатні, форміатні й бензоатні похідні гідроксильної й амініної функціональних груп у сполуках, запропонованих у даному винаході, і т.п.

"Стабільна сполука" або "стабільна структура" означає сполуку, яка є досить міцною, щоб витримати виділення з реакційної суміші до необхідного ступеня чистоти й включення в ефективний терапевтичний засіб.

"Необов'язковий" або "необов'язково" означає, що описані далі подія або обставини можуть або не можуть здійснитися, і що опис включає випадки, коли вказана подія або обставини здійснюються, і випадки, коли вказана подія або обставини не здійснюються. Наприклад, "необов'язково заміщений арил" означає, що арильний радикал може бути або не бути заміщеним і що опис включає заміщені арильні радикали й арильні радикали, які не містять замісників.

"Фармацевтично прийнятна сіль" включає солі, отримані й з кислотою, і з основою.

"Фармацевтично прийнятна сіль, отримана з кислотою" означає такі солі, які зберігають свою біологічну ефективність і характеристики вільних основ, які не є біологічно або іншим способом небажаними і які утворюються з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота й т.п., і з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, маленова кислота, янтарна кислота, фумарова кислота, виннокам'яна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдалева кислота,

метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота й т.п.

"Фармацевтично прийнятна сіль, отримана з основою" означає такі солі, які зберігають свою біологічну ефективність і характеристики вільних основ, які не є біологічно або іншим способом небажаними. Ці солі одержують додаванням неорганічної основи або органічної основи до вільної кислоти. Солі, отримані з неорганічних основ, включають, але не обмежуються тільки ними, солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю, алюмінію й т.п. Переважними неорганічними солями є солі амонію, натрію, калію, кальцію й магнію. Солі, отримані з органічних основ, включають, але не обмежуються тільки ними, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни й основні іонообмінні смоли, такі як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, етаноламін, 2-диметиламіноетанол, 2-діетиламіноетанол, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, метилглюкамін, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин, поліамінні смоли й т.п. Особливо переважними органічними основами є ізопропіламін, діетиламін, етаноламін, триметиламін, дициклогексиламін, холін і кофеїн.

"Терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, яка при введенні людині, яка цього потребує, достатня для здійснення лікування, визначеного нижче, патологічного стану, який характеризується тромбозною активністю. Кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, що становить "терапевтично ефективну кількість", буде змінюватися залежно від сполуки, стану і його тяжкості й віку людини, яка піддається лікуванню, але стандартним способом може бути встановлена фахівцем із загальною підготовкою в даній галузі техніки на основі його знань і відповідно до даного розкриття.

"Лікування" або "терапія" при використанні в даному винаході включає лікування патологічного стану ссавця, переважно - людини, цей патологічний стан характеризується тромбічною активністю, і включає:

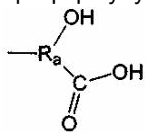
(i) запобігання виникненню патологічного стану в людини, зокрема, коли така людина схильна до цього патологічного стану, але його наявність поки не діагностована;

(ii) пригнічення патологічного стану, тобто припинення його розвитку; або

(iii) полегшення патологічного стану, тобто забезпечення ремісії патологічного стану.

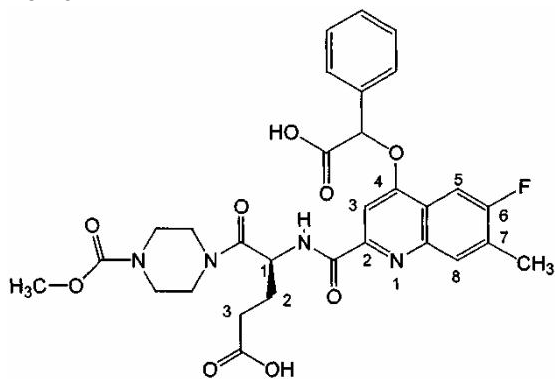
У наведених вище визначеннях круглі дужки у формулах використовуються для економії місця. Відповідно застосування круглих дужок у формулах вказує, що група, яка знаходиться в круглих дужках, приєднана безпосередньо до атома, який знаходиться перед круглими дужками. Наприклад термін "(карбоксі)(гідрокси)алкіл" визна-

чається, як радикал формули $-R_a(OH)-C(O)OH$. Цю формулу можна зобразити в такий спосіб:



Також слід розуміти, що деякі сполуки, запропоновані в даному винаході, або їх фармацевтично прийнятні солі можуть існувати й бути виділеними в ізомерних формах, включаючи таутомерні форми, цис- або транс-ізомери. Крім того, деякі сполуки, запропоновані в даному винаході, або їх фармацевтично прийнятні солі можуть містити один або більшу кількість асиметричних центрів і тому можуть утворювати енантіомери, діастереоізомери й інші стереоізомерні форми, які з точки зору абсолютної стереохімічної конфігурації можуть бути позначені, наприклад, як (R)- або (S)-. Мається на увазі, що даний винахід включає всі такі можливі ізомери, а також їх рацемічні й оптично чисті форми. Оптично активні (R)- і (S)- можна одержати за допомогою хіральних синтонів або хіральних реагентів за методиками, відомими фахівцеві із загальною підготовкою в даній галузі техніки, або розділені за допомогою звичайних методик. Якщо сполуки, описані в даному винаході, містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії і якщо не вказане інше, то мається на увазі, що ці сполуки включають й E, і Z геометричні ізомери.

Використана в даному винаході номенклатура являє собою модифіковану форму системи номенклатури ІЮПАК (Міжнародний союз чистої й прикладної хімії), відповідно до якої для сполук, запропонованих у даному винаході, встановлюються назви, як для похідних хінолінового фрагмента:



у даному винаході має назву 2-[15-(4-(метоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксихіноліну. Якщо не вказане інше, то мається на увазі, що назва сполуки включає будь-який окремий стереоізомер, енантіомер, рацемат і їх суміші.

Застосування сполук, запропонованих у даному винаході, діють, як оборотні, селективні антагоністи рецептора АДФ тромбоцитів, $P2Y_{AC}$. Тому ці сполуки застосовні при лікуванні патологічних станів, які характеризуються тромбічною активні-

стю. Зокрема, ці сполуки застосовні як інгібітори активації, агрегації й дезагрегації тромбоцитів, антитромботичних засобів і при лікуванні або профілактиці нестабільної стенокардії, при коронарній ангіопластиці (черезшкірній транслюмінальній коронарній ангіопластиці), при лікуванні або профілактиці інфаркту міокарда, перитромболізму, первинних артеріальних тромбозних ускладнень стадії І атеросклерозу, таких як тромботичний або емболічний удар, захворювання периферичних судин, інфаркту міокарда із тромболізисом і без нього, ускладнень із боку артерій внаслідок втручання при атеросклеротичному захворюванні, такого як ангіопластика, ендартеректомія, встановлення стенту, операція з встановлення трансплантата коронарних й інших судин, тромбозних ускладнень після операційного або механічного ушкодження, такого як видалення тканин після випадкової або операційної травми, реконструктивної операції, включаючи використання шкірних і м'язових щипків, патологічних станів з дифузійним тромботичним/який супроводжується витратою тромбоцитів компонентом, таких як синдром дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції, тромбогемолітичної тромбогемолітичної пурпури, гемолітичного уремичного синдрому, тромбозних ускладнень септицемії, респіраторного дистрес-синдрому дорослих, антифосфоліпідного синдрому, викликаного гепарином тромбоцитопенії й преекламписії/екламписії й венозного тромбозу, такого як тромбоз глибоких вен, оклюзивне захворювання вен, захворювань крові, таких як мієлопроліферативний синдром, включаючи тромбоцитемію; або для запобігання викликаній механічним впливом активації тромбоцитів *in vivo*, як при штучному кровообігу (запобігання мікротромбоемболії), викликаній механічним впливом активації тромбоцитів *in vitro*, як при використанні для консервування продуктів, виготовлених із крові, наприклад, концентратів тромбоцитів, або оклюзії шунтів, як при гемодіалізі й плазмаферезі, вторинного тромбозу після ушкодження судин/запалення, такого як васкуліт, артеріїт, гломерулонефрит, запальної хвороби кишечника й відторгнення трансплантатів органів, патологічних станів, таких як мігрень, феномен Рейно, утворення/прогресування атеросклеротичних бляшок, стеноз/рестеноз судин й астма, при яких у розвитку захворювання беруть участь фактори, які утворилися із тромбоцитів.

Сполуки формули (I) також придатні для застосування як стандартні або еталонні сполуки наприклад, як стандарти якості або для контролю при дослідженнях або аналізах, які включають інгібування рецептора АДФ тромбоцитів, $P2Y_{AC}$. Такі сполуки можуть постачатися в продаваному наборі, наприклад, для застосування у фармацевтичних дослідженнях, які включають рецептор АДФ тромбоцитів, $P2Y_{AC}$. Наприклад, сполуку формули (I) можна використовувати як стандарт при аналізі для зіставлення її відомої активності з активністю недослідженої сполуки. Це забезпечить належне проведення аналізу експериментатором і створить основу для зіставлення, особ-

ливо якщо досліджувана сполука є похідним еталонної сполуки. При розробці нових аналізів або протоколів сполуки формули (I) можна використовувати для вивчення їх ефективності.

Дослідження сполук, запропонованих у даному винаході

Здатність сполук інгібувати аденозиндифосфатний рецептор тромбоцитів, відомий, як рецептор P2Y_{AC}, і їх біологічні впливи можна досліджувати за допомогою різних аналізів, проведених *in vitro*, *ex vivo* й *in vivo*. Наприклад, здатність сполук зв'язуватися з рецептором P2Y_{AC} можна виміряти за допомогою методик, аналогічних до описаних у роботах [Gachet, C. et al, Br. J. Haemotol. (1995), Vol.91, pp.434-444 й Mills, D.C.B, Thromb. Haemost. (1996), Vol.76, No.6, pp.835-856], і за допомогою методики, описаної нижче в прикладі 4. Здатність сполук інгібувати викликану АДФ агрегацію тромбоцитів можна виміряти за допомогою методик, аналогічних до описаних у роботі [R.G. Humphries, Br. J. Pharm. (1995), Vol.115, pp.1110-1116 and Methods in Enzymology, Vol.169, p.3], і за допомогою методики, описаної нижче в прикладі 5. Здатність сполук інгібувати утворення тромбу *in vivo* або *ex vivo* можна виміряти за допомогою методик, аналогічних до описаних у роботі [J.M. Herbert, Cardiovasc. Drug Reviews (1993), Vol.11, No.2, pp.180-198 або J.D. Folts, Circulation (1976), Vol.54, No.3, p.365], або за допомогою методики, описаної нижче в прикладі 6. Результати цих аналізів очевидно показують, що сполуки, запропоновані в даному винаході, є функціональними антагоністами аденозиндифосфатного рецептора тромбоцитів і тому застосовні для інгібування агрегації тромбоцитів й утворення тромбу.

Введення сполук, запропонованих у даному винаході

Введення сполук, запропонованих у даному винаході, або їх фармацевтично прийнятних солей у чистому вигляді або у вигляді підходящої фармацевтичної композиції можна виконати за допомогою будь-якого з підходящих шляхів введення або агентів, які забезпечують подібну ефективність. Таким чином, введення може бути, наприклад, пероральним, назальним, парентеральним, місцевим, черезшкірним або ректальним у вигляді твердих, напіврідких, ліофілізованих порошкоподібних або рідких дозувальних форм, таких як, наприклад, таблетки, супозиторії, пігулки, капсули з м'якого еластичного й твердого желатину, порошки, розчини, суспензії або аерозолі й т.п., переважно - у разових дозувальних формах, придатних для простого введення точних доз. Композиції будуть включати звичайний фармацевтичний носій або інертний наповнювач і сполуку, запропоновану в даному винаході, у вигляді конкретного або будь-якого активного агента й додатково може включати інші лікарські засоби, фармацевтичні засоби, носії, допоміжні речовини й т.п.

Звичайно залежно від призначеного способу введення фармацевтично прийнятні композиції будуть містити від приблизно 1 до приблизно 99мас.% сполуки (сполук), запропонованої в даному

винаході, або її фармацевтично прийнятної солі, і від 99 до 1мас.% підходящої фармацевтичної інертного наповнювача. Переважно, щоб композиція містила приблизно від 5 до 75мас.% сполуки (сполук), запропонованої в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі, а решта становили фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі.

Переважним шляхом введення є пероральний з використанням звичайного добового дозувального режиму, який можна скорегувати відповідно до рівня тяжкості патологічного стану, який піддається лікуванню. Для такого перорального введення фармацевтично прийнятну композицію, яка містить сполуку (сполуки), запропоновані в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль, одержують шляхом включення будь-якого з інертних наповнювачів, які звичайно застосовуються, таких як, наприклад, фармацевтичні марки маніту, лактози, крохмалю, попередньо желатинізованого крохмалю, стерату магнію, натрієвої солі сахарину, тальку, простих ефірних похідних целюлози, глюкози, желатину, сахарози, цитрату, пропілгалату й т.п. Такі композиції використовують у вигляді розчинів, суспензій, таблеток, пігулок, капсул, порошків, композицій пролонгованої дії й т.п.

Переважно, щоб такі композиції знаходилися у формі капсули, таблетки у формі капсули або таблетки й тому вони також будуть містити розріджувач, такий як лактоза, сахароза, дикальційфосфат і т.п.; речовину, яка забезпечує розпадання, таку як натрієва сіль кроскармелози або її похідні, зм'ягчальну речовину, таку як стеарат магнію й т.п.; і сполучне, таке як крохмаль, камедь акації, полівінілпіролідон, желатин, прості ефірні похідні целюлози й т.п.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, або їх фармацевтично прийнятні солі також можуть бути виготовлені у формі супозиторію з використанням, наприклад, від приблизно 0,5 до приблизно 50% активного інгредієнта, включеного в носій, який повільно розчиняється в організмі, наприклад, у поліоксіетиленгліколі й поліетиленгліколі (ПЕГ), наприклад, ПЕГ 1000 (96%) і ПЕГ 4000 (4%).

Рідкі придатні для введення фармацевтичної композиції можна виготовити, наприклад, шляхом розчинення, диспергування й т.д. сполуки (сполук), запропонованої в даному винаході (від приблизно 0,5 до приблизно 20%), або її фармацевтично прийнятної солі, і необов'язково допоміжних фармацевтичних речовин у носії, такому як, наприклад, вода, фізіологічний розчин, водний розчин декстрази, гліцерин, етанол і т.п. з утворенням розчину або суспензії.

За необхідності фармацевтична композиція, запропонована в даному винаході, також може містити невеликі кількості допоміжних речовин, таких як зм'ягчальні або емульгуювальні агенти, буферні агенти, які регулюють pH, антиоксиданти й т.п., такі як, наприклад, лимонна кислота, сорбітанмонолаурат, триетаноламін, бутилований гідрокситолуол і т.п.

Реальні способи одержання таких дозувальних форм відомі або повинні бути очевидні для фахівців у даній галузі техніки; [див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990)]. Призначена для введення композиція в будь-якому випадку містить терапевтично ефективну кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі для лікування патологічного стану, який характеризується тромбічною активністю, відповідно до положень даного винаходу.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у терапевтично ефективній кількості, яка буде змінюватися залежно від багатьох факторів, включаючи активність конкретної застосовуваної сполуки; стабільність при метаболізмі й тривалість впливу сполуки; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать й дієту пацієнта; спосіб і час введення; швидкість виведення; комбінації лікарських препаратів; тяжкість конкретних патологічних станів; і того лікування, якому в цей час піддається пацієнт. Звичайно терапевтично ефективна добова доза становить від приблизно 0,14 до приблизно 14,3 мг/(кг маси тіла на добу) сполуки, запропонованої в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі; переважно - від приблизно 0,7 до приблизно 10 мг/(кг маси тіла в добу); і найбільш переважно - від приблизно 1,4 до приблизно 7,2 мг/(кг маси тіла на добу). Наприклад, для введення особі масою 70 кг діапазон доз становить від приблизно 10 мг до приблизно 1,0 г/добу сполуки, запропонованої в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі, переважно - від приблизно 50 до приблизно 700 мг/добу, а найбільш переважно - від приблизно 100 до приблизно 500 мг/добу.

Із сполук, запропонованих у даному винаході, вказаних вище в Короткому викладі суті винаходу, декілька груп сполук є особливо переважними.

Із сполук формули (I), вказаних вище в Короткому викладі суті винаходу, переважною групою сполук є група сполук, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень, арил, арилалкіл або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл або арилалкоксикарбоніалкіл;

R^3 означає арил, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ й $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкокси-, арилоксигрупу, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси-, гідрокси-, ціано-, алкілтіо-, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніл, нітро-, аміно-, моноалкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксіалкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, ди(алкілкарбоніл)аміно-, гідроксіалкіл, діалкіламіноалкіл, карбоксіалкокси-,

алкоксикарбоніалкокси-, діалкіламіноалкокси- і гетероцикліалкоксигрупу;

R^5 означає водень;

R^6 означає водень або алкіл;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилакіл або галогеналкіл;

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; і

R^9 означають водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл.

Із цієї переважної групи сполук переважною підгрупою сполук є підгрупа сполук, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл або арилалкоксикарбоніалкіл;

R^3 означає арил, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає карбоксигрупу й алкоксикарбоніл;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, галоген і галогеналкіл;

R^5 означає водень; і

R^6 означає водень.

Із цієї переважної підгрупи сполук, переважною сполукою є 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-карбокси)фенілхінолін у трифтороцтовій кислоті.

Іншою переважною групою сполук формули (I) є група сполук, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень, арил, арилалкіл або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл або арилалкоксикарбоніалкіл;

R^3 означає арилоксигрупу, яка необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкокси-, арилоксигрупу, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси-, гідрокси-, ціано-, алкілтіо-, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніл, нітро-, аміно-, моноалкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксіалкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, ди(алкілкарбоніл)аміно-, гідроксіалкіл, діалкіламіноалкіл, карбоксіалкокси-, алкоксикарбоніалкокси-, діалкіламіноалкокси- і гетероцикліалкоксигрупу;

R^5 вибраний із групи, яка включає водень, алкіл, гідроксіалкіл, арилалкіл, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, карбоксіалкіл й алкоксикарбоніалкіл;

R^6 означає водень, алкіл, карбоксіалкіл або алкоксикарбоніалкіл;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилакіл або галогеналкіл;

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; і

R^9 означають водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл.

Із цієї переважної групи сполук переважною підгрупою сполук є підгрупа сполук, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл або арилалкоксикарбоніалкіл;

R^3 означає арилоксигрупу, яка необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, тетразоліл, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, галоген і галогеналкіл;

R^5 означає водень;

R^6 означає водень;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл; і

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг.

Із цієї переважної підгрупи сполук переважними є сполуки, вибрані із групи, яка включає наступні сполуки:

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-карбокси)феноксифінолін в 2,2,2-трифтор-1,1-етандіолі;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(2-карбокси)феноксифінолін в 2,2,2-трифтор-1,1-етандіолі;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(2-аміно-5-карбокси)феноксифінолін в 2,2,2-трифтор-1,1-етандіолі;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(4-карбокси)феноксифінолін в 2,2,2-трифтор-1,1-етандіолі;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-карбоксиметил)феноксифінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-(1-аміно-1-карбокси)метил)феноксифінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-(2-аміно-2-карбокси)етил)феноксифінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(2-метил-5-карбокси)феноксифінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)шперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(5-карбокси-2-діетиламінометил)феноксифінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-тетразол-5-іл)феноксифінолін в 2,2,2-трифтор-1,1-етандіолі;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-трифторметилсульфоніламіно)феноксифінолін у трифтороцтовій кислоті; і

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-4-(3-карбокси)феноксифінолін у трифтороцтовій кислоті.

Іншою переважною групою сполук формули (I) є група сполук, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень, арил, арилалкіл або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл або арилалкоксикарбоніалкіл;

R^3 означає арилалкіл, у якому алкільний радикал в арилалкільному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає галоген, ціано-, нітрогрупу, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ й $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$, і в якому арильний радикал в арилалкільному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкокси-, арилоксигрупу, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси-, гідрокси-, ціано-, алкілтіо-, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніл, нітро-, аміно-, моноалкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксіалкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, ди(алкілкарбоніл)аміно-, гідроксіалкіл, діалкіламіноалкіл, карбоксіалкокси-, алкоксикарбоніалкокси-, діалкіламіноалкокси- і гетероцикліалкоксигрупу;

R^5 вибраний із групи, яка включає водень, алкіл, гідроксіалкіл, арилалкіл, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, карбоксіалкіл й алкоксикарбоніалкіл;

R^6 означає водень, алкіл, карбоксіалкіл або алкоксикарбоніалкіл;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл;

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; і

R^9 означають водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл.

Іншою переважною групою сполук формули (I) є група сполук, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень, арил, арилалкіл або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл або арил алкоксикарбоніалкіл;

R^3 означає арилалкоксил, у якому алкільний радикал в арилалкільному заміснику необов'язково є заміщеним й у якому арильний радикал в арилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибра-

них із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкокси-, арилоксигрупу, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси-, гідрокси-, ціано-, алкілтіо-, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніл, нітро-, аміно-, моноалкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксіалкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, ди(алкілкарбоніл)аміно-, гідроксіалкіл, діалкіламіноалкіл, карбоксіалкокси-, алкоксикарбоніалкокси-, діалкіламіноалкокси- і гетероцикліалкоксигрупу;

R^5 вибраний із групи, яка включає водень, алкіл, гідроксіалкіл, арилалкіл, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, карбоксіалкіл й алкоксикарбоніалкіл;

R^6 означає водень, алкіл, карбоксіалкіл або алкоксикарбоніалкіл;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл;

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; і

R^9 означають водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл.

Із цієї переважної групи сполук переважною підгрупою сполук є підгрупа сполук, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень, арил, арилалкіл або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл або арил алкоксикарбоніалкіл;

R^3 означає арилалкоксил, у якому арильний радикал в арилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ й $-R^8-N(R^7)_2$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкоксигрупу, галоген і галогеналкіл;

R^5 означає водень;

R^6 означає водень;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл; і

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг.

Із цієї переважної підгрупи сполук переважними є сполуки, вибрані із групи, яка включає наступні сполуки:

2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-бензилоксихінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-бензилоксикарбонілпропіл]амінокарбоніл-4-бензилоксихінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-бензилоксихінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-

бензилоксикарбонілпропіл]амінокарбоніл-4-бензилокси-8-метоксихінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-бензилокси-8-метоксихінолін;

2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-(4-метоксикарбоніл)бензилоксихінолін;

2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-(4-карбокси)бензилоксихінолін;

2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-(3-метоксикарбоніл)бензилоксихінолін;

2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-(3-карбокси)бензилоксихінолін;

2-[1S-(4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-4-бензилоксихінолін; і

2-[1S-(4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-бензилоксихінолін.

Іншою переважною групою сполук формули (I) є група сполук, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень, арил, арилалкіл або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл або арилалкоксикарбоніалкіл;

R^3 означає арилалкоксил, у якому алкільний радикал в арилалкільному заміснику містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає галоген, ціано-, нітрогрупу, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ й $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, і в якому арильний радикал в арилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, ціано-, нітрогрупу, тетразоліл, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ й $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкокси-, арилоксигрупу, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси-, гідрокси-, ціано-, алкілтіо-, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніл, нітро-, аміно-, моноалкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксіалкіламіно-, алкілкарбоніламіно-, ди(алкілкарбоніл)аміно-, гідроксіалкіл, діалкіламіноалкіл, карбоксіалкокси-, алкоксикарбоніалкокси-, діалкіламіноалкокси- і гетероцикліалкоксигрупу;

R^5 вибраний із групи, яка включає водень, алкіл, гідроксіалкіл, арилалкіл, карбоксигрупу, алкоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, карбоксіалкіл й алкоксикарбоніалкіл;

R^6 означає водень, алкіл, карбоксіалкіл або алкоксикарбоніалкіл;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл;

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; і

R^9 означають водень, алкіл, арилалкіл або галогеналкіл.

Із цієї переважної групи сполук переважною підгрупою сполук є підгрупа сполук, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R^1 означає водень, арил, арилалкіл або алкоксикарбоніл;

R^2 означає водень, карбоксилалкіл, алкоксикарбонілалкіл або арил алкоксикарбонілалкіл;

R^3 означає арилалкоксил, у якому алкільний радикал в арилалкоксильному заміснику містить як замісники $-R^8-C(O)OR^7$, і в якому арильний радикал в арилалкоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає галоген й $-R^8-OR^7$;

всі R^4 незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкоксигрупу, галоген, галогеналкіл, аміно-, моноалкіламіно- і діалкіламіногрупу;

R^5 означає водень;

R^6 означає водень;

всі R^7 означають водень, алкіл, арил, арилалкіл або галогеналкіл; і

всі R^8 означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг.

Із цієї переважної підгрупи сполук переважними є сполуки, вибрані із групи, яка включає наступні сполуки:

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-4-(1-феніл-1-метоксикарбоніл)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(1-феніл-1-метоксикарбоніл)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-хлор-4-(1-карбокси-1-феніл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-нафт-1-ил-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-хлор-8-фтор-4-(1-метоксикарбоніл-1-феніл)метоксигінолін в оцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-хлор-8-фтор-4-(1-карбокси-1-феніл)метоксигінолін в оцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-фтор-4-(1-карбокси-1-(2-фтор)феніл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-4-(1-етоксикарбоніл-1-феніл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-фтор-4-(1-карбокси-1-(4-хлор)феніл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-фтор-4-(1-карбокси-1-(3-метокси)феніл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6,8-дифтор-4-(1-карбокси-1-феніл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-диметиламіно-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-хлор-6-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-хлор-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(1,1-диметилетоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-метоксикарбонілпропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(1,1-диметилетоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S-(4-(метоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(1,1-диметилетиламінокарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(фуран-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S(4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін;

2-[1S(4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S(4-(феніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін; і

2-[1S(4-(феніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті.

Із сполук формули (II), вказаних вище в Короткому викладі суті винаходу, переважною групою сполук є група сполук, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R¹ означає водень, арил, ариалкіл або алкоксикарбоніл;

R² означає водень, карбоксилалкіл, алкоксикарбонілалкіл або ариалкоксикарбонілалкіл;

R³ означає гетероарил, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає алкіл, галоген, галогеналкіл, -R⁸-OR⁷, -R⁸-C(O)OR⁷, -R⁸-C(O)N(R⁷)₂ й -R⁸-N(R⁷)₂;

всі R⁴ незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкоксигрупу, галоген, галогеналкіл, аміно-, моноалкіламіно- і діалкіламіногрупу;

R⁵ означає водень;

R⁶ означає водень;

всі R⁷ означають водень, алкіл, арил, ариалкіл або галогеналкіл; і

всі R⁸ означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг.

Із цієї переважної групи сполук, переважною сполукою є

2-[1S(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл)хінолін у трифтороцтовій кислоті.

Іншою переважною групою сполук формули (II) є група сполук, у якій:

m дорівнює 1;

n дорівнює 1 або 2;

R¹ означає водень, арил, ариалкіл або алкоксикарбоніл;

R² означає водень, карбоксилалкіл, алкоксикарбонілалкіл або ариалкоксикарбонілалкіл;

R³ означає гетероарил, у якому алкоксильний радикал у гетероарилоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, яка включає галоген й -R⁸-C(O)OR⁷, і де гетероарильний радикал у гетероарилоксильному заміснику необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних із групи, яка включає алкіл,

галоген, галогеналкіл, -R⁸-OR⁷, -R⁸-C(O)OR⁷, -R⁸-C(O)N(R⁷)₂ й -R⁸-N(R⁷)₂;

всі R⁴ незалежно вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкоксигрупу, галоген, галогеналкіл, аміно-, моноалкіламіно- і діалкіламіногрупу;

R⁵ означає водень;

R⁶ означає водень;

всі R⁷ означають водень, алкіл, арил, ариалкіл або галогеналкіл; і

всі R⁸ означають зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг.

Із цієї переважної групи сполук переважними є сполуки, вибрані із групи, яка включає наступні сполуки:

2-[1S(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(2-метилтіазол-4-іл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-метоксикарбонілпропіл]амінокарбоніл-4-(1-феніл-1-етоксикарбоніл-1-хлор)метоксигінолін;

2-[1-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-фтор-4-(1-карбокси-1-тієн-3-іл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-хлор-7-метил-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метоксигінолін; і

2-[1-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-хлор-7-метил-4-(2-метилтіазол-4-іл)метоксигінолін у трифтороцтовій кислоті.

Одержання сполук, запропонованих у даному винаході

Сполуки, запропоновані в даному винаході, одержують за методиками, описаними нижче на представлених схемах реакцій. Слід розуміти, що ті сполуки, запропоновані в даному винаході, які спеціально не отримані відповідно до представлених нижче схем реакцій, можна одержати за аналогічними методиками синтезу при відповідній заміні вихідних речовин і реагентів. Також слід розуміти, що під час одержання сполук, запропонованих у даному винаході, як це описано нижче, додаткові реакційноздатні групи (наприклад, гідрокси-, аміно- або карбоксигрупи), які містяться в проміжних продуктах, що застосовуються при синтезі, за необхідності можуть бути захищені захисними групами шляхом виконуваної до проведення необхідної реакції обробки проміжної сполуки за допомогою попередника підходящої захисної групи за методиками, відомими фахівцям із загальною підготовкою в даній галузі техніки. За необхідності захисні групи потім можна видалити за методиками, відомими фахівцям із загальною підготовкою в даній галузі техніки, наприклад, шляхом кислотного або лужного гідролізу. Такі захисні групи й методики докладно опи-

сані в роботі [Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, 1991, John Wiley & Sons]. Переважними групами для захисту атомів азоту є "Boc" (трет-бутоксикарбоніл) і "CBZ" (бензилоксикарбоніл).

Фахівці в даній галузі техніки також повинні розуміти, що, хоча такі похідні сполук, які містять захисні групи, запропонованих у даному винаході, як це описано вище в Короткому викладі суті винаходу, самі по собі можуть не мати фармакологічну активність, вони можуть бути введені свавцеві, у якого є патологічний стан, який характеризується тромбічною активністю, і потім в організмі піддаватися метаболізму з утворенням сполук, запропонованих у даному винаході, які є фармакологічно активними. Тому такі похідні можна описати, як "проліки". Всі проліки сполук, запропонованих у даному винаході, включені в обсяг даного винаходу.

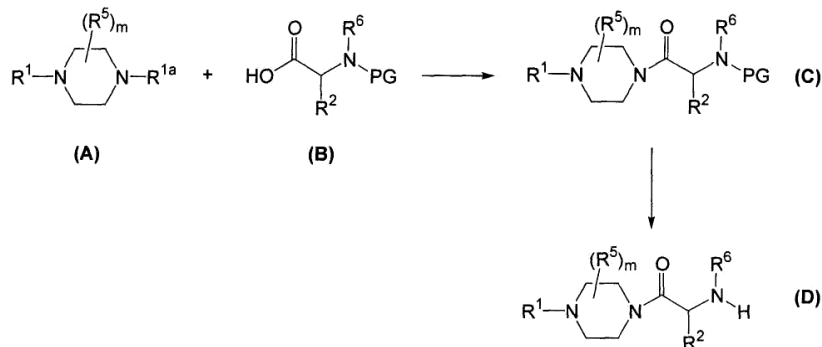
Слід розуміти, що в наступному описі комбінації замісників й/або змінних у зображених формулах допустимі тільки якщо такі комбінації приводять до стабільних сполук, які можна виділити за допомогою методик, відомих фахівцеві із загальною підготовкою в даній галузі техніки. Проміжні сполуки знаходяться в квадратних дужках.

Для зручності нижче описане тільки одержання сполук формули (I) (у якій R^3 означає арил, арилалкіл, арилкоси- або арилалкоксигрупу). Однак фахівець із загальною підготовкою в даній галузі техніки повинен розуміти, що для одержання відповідних сполук формули (II) необхідно замінити відповідні проміжні продукти (такі як сполуки формули (J)) на підходящі сполуки (такі як сполуки формули (J), у якій R^{3a} означає гетероарилалкіл) і відповідним чином скорегувати параметри експерименту.

А. Одержання сполук формули (D)

Сполуки формули (D) є проміжними продуктами, які застосовуються при одержанні сполук, запропонованих у даному винаході. Їх можна одержати так, як це описано нижче на схемі реакцій 1, на якій m , R^1 , R^2 , R^5 й R^6 є такими, як це описано вище в Короткому викладі суті винаходу; PG означає захисну групу атома азоту; і R^{1a} означає водень (або захисну групу атома азоту, якщо R^1 означає водень):

СХЕМА РЕАКЦІЇ 1



Сполуки формул (A) і (B) можна придбати, наприклад, у фірми Aldrich, або можна одержати за методиками, відовими фахівцеві із загальною підготовкою в даній галузі техніки, або за методиками, описаними у даному винаході.

Звичайно сполуки формули (D) одержують шляхом проведеної спочатку обробки сполуки формули (B) у суміші апротонних розчинників, таких як тетрагідрофуран (ТГФ) і метиленхлорид, невеликим молярним надлишком добавки, яка здійснює реакцію сполучення пептиду, такої як 1-гідроксибензотриазол (ГОБТ), і невеликим молярним надлишком реагенту, який здійснює реакцію сполучення з утворенням амиду, такого як 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (ЕКДІ), при температурі навколишнього середовища. До цієї суміші додають невеликий молярний надлишок сполуки формули (A), у якій R^{1a} означає водень, і отриману реакційну суміш перемішують протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Сполука формули (C) виділяють із реакційної суміші за допомогою стандартних методик виділення, таких як випарювання й екстракція.

Залежно від того, якою є група PG, сполуку формули (C) потім відновлюють при стандартних умовах підрування, таких як обробка паладієм на вугіллі в атмосфері водню, або обробляють при стандартних умовах гідролізу й одержують сполуку формули (D), яку виділяють із реакційної суміші фільтруванням.

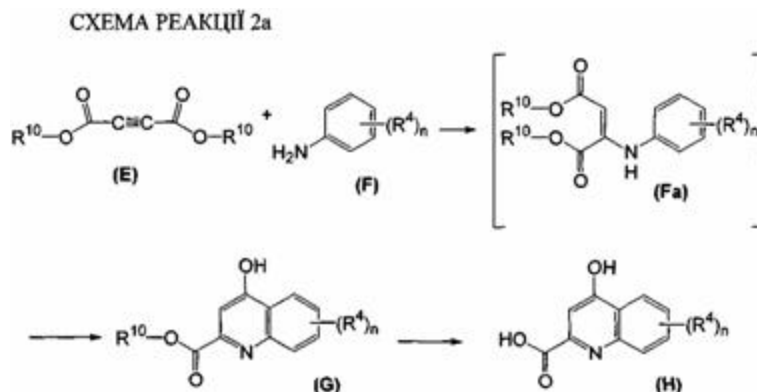
Альтернативно, сполуки формули (A), у якій R^1 означає водень й R^{1a} означає захисну групу атома азоту, можна обробити відповідним чином заміщеним галогенангідридом кислоти, карбамойлгалогенідом або ізоціанатом й одержати відповідним чином заміщені сполуки формули (A), які потім можна обробити за стандартними методиками видалення захисної групи для видалення захисної групи атома азоту групи R^{1a} до проведення реакції із сполукою формули (B) з одержанням сполук формул (C) і (D), у яких R^1 є таким, як це описано вище в Короткому викладі суті винаходу.

В. Одержання сполук формули (H)

Сполуки формули (H) є проміжними продуктами, які застосовуються при одержанні сполук формули (I), і їх одержують так, як це описано нижче на схемі реакцій 2a, де n є таким, як це

описано вище в Короткому викладі суті винаходу; R^4 є таким, як це описано вище в Короткому ви-

кладі суті винаходу; R^{10} означає алкіл або арилалкіл:



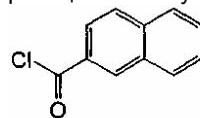
Сполуки формул (E) і (F) можна придбати, наприклад, у фірми Aldrich або можна одержати за методиками, відомими фахівцеві із загальною підготовкою в даній галузі техніки. Сполуки формули (G) і формули (H) альтернативно можна одержати за методиками, розкритими [у патенті Великобританії №1334705].

Звичайно сполуки формули (H) одержують шляхом проведеної спочатку обробки сполуки формули (F) у протонному розчиннику, такому як метанол, еквімолярною кількістю сполуки формули (E) при перемішуванні при температурі навколишнього середовища протягом періоду часу, що становить від приблизно 30хв. до приблизно 1год., переважно - протягом приблизно 30хв. Розчинник видаляють випарюванням й одержують залишок.

Потім до апротонного полярного розчинника, такого як дифеніловий ефір, нагрітому до температури, що дорівнює від приблизно 200 до приблизно 250°C, переважно - приблизно до 250°C, додають залишок і температуру реакційної суміші підтримують високої протягом приблизно від 30хв. до 1год., переважно - протягом приблизно 30хв., а потім реакційної суміші дають охолонути до температури навколишнього середовища. Отриманий осад збирають і промивають апротонним полярним розчинником, таким як ефір, попередньо нагрітим до температури нижче температури кипіння, і одержують сполуки формули (G). Додаткове очищення, наприклад, шляхом розчинення суміші при температурі кипіння в протонному розчиннику, такому як метанол, з насту-

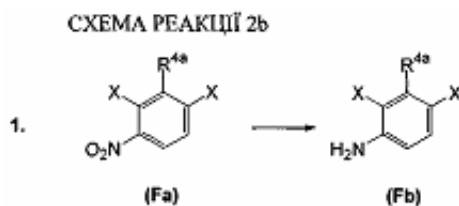
пним наданням суміші можливості охолоджуватися до температури навколишнього середовища протягом періоду часу, що становить від приблизно 1 до приблизно 2 днів, переважно - протягом приблизно 2 днів, дає сполука формули (H), що виділяють із реакційної суміші за допомогою стандартних методик.

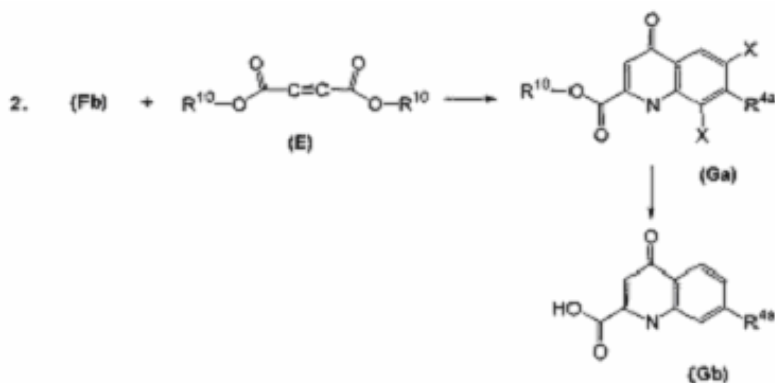
Альтернативно, сполуки формули (D), отримані вище за схемою реакцій 1, можна ввести в реакцію із сполуками наступної структури:



які є в продажі, або їх можна одержати за методиками, відомими фахівцеві із загальною підготовкою в даній галузі техніки, при стандартних умовах ацилювання й одержати додаткові сполуки, запропоновані в даному винаході.

Переважна методика одержання проміжних продуктів, які застосовуються при одержанні сполук, запропонованих у даному винаході, що дозволяє уникнути утворення небажаних регіоізомерів стосовно заміщення хінолінового циклу, проілюстрована нижче на схемі реакцій 2b, на якій R^{4a} означає алкіл, алкокси-, арилоксигрупу, карбокси-, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно-, ди(алкілкарбоніл)аміно-, карбоксіалкокси-, алкоксикарбонілалкокси- або гетероциклілалкоксигрупу; X означає йод, хлор або бром; R^{10} означає алкіл або арилалкіл:





Сполуки формули (Fa) і формули (E) можна придбати або можна одержати за методиками, відомими фахівцям із загальною підготовкою в даній галузі техніки.

Звичайно сполуки формули (Gb) одержують шляхом проведеної спочатку обробки сполуки формули (Fa) відновлювальним реагентом, таким як дигідрат хлориду олова(II), при стандартних умовах хімічного відновлення, наприклад, у протонному розчиннику, і одержують сполуку формули (Fb), яку виділяють із реакційної суміші за допомогою стандартних методик виділення.

Сполуку формули (Fb) у протонному розчиннику, такому як метанол, потім обробляють невеликим молярним надлишком сполуки формули (E) при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом періоду часу, що становить від приблизно 2 до приблизно 4 год., переважно - протягом приблизно 4 год. Потім реакційну суміш концентрують. Органічний розчинник нагрівають до температури нижче температури кипіння, що дорівнює від приблизно 240 до приблизно 260°C, і потім концентрат додають до розчинника. Температуру суміші підтримують при температурі ниж-

че температури кипіння протягом періоду часу, що становить приблизно від 10 до 20 хв., переважно - протягом приблизно 20 хв. Потім реакційну суміш повільно охолоджують до температури навколишнього середовища й розбавляють органічним розчинником. Сполуку формули (Ga) виділяють із реакційної суміші за допомогою стандартних методик виділення, таких як фільтрування.

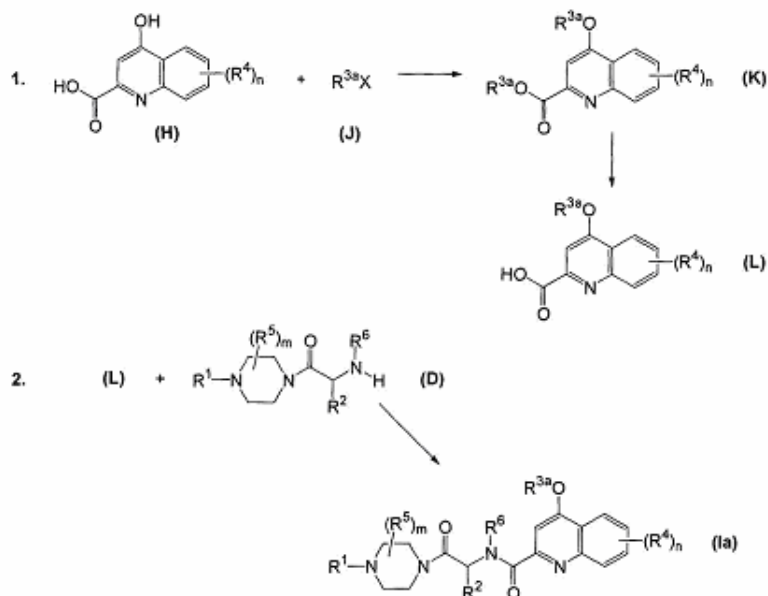
Сполуку формули (Ga) обробляють гідролізуючим реагентом у стандартних умовах відновлення, таких як використання газоподібного водню й паладію на вугіллі, і одержують сполуку формули (Gb).

Сполуки формули (Gb) потім можна використати замість сполук формули (H) на наступних схемах реакцій для одержання сполук, запропонованих у даному винаході.

С. Одержання сполук формули (Ia)

Сполуки формули (Ia) є сполуками, запропонованими в даному винаході, і їх одержують так, як це описано нижче на схемі реакцій 3, у якій m, n, R¹, R², R⁴, R⁵ й R⁶ є такими, як визначено вище в Короткому викладі суті винаходу, R^{3a} означає арил або арилалкіл й X означає галоген:

СХЕМА РЕАКЦІЇ 3



Сполуки формули (D) і (H) одержують за методиками, розкритими у даному винаході. Сполуки формули (J) можна придбати, наприклад, у фірми Aldrich Co. або можна одержати за методиками, відомими фахівцеві із загальною підготовкою в даній галузі техніки.

Звичайно сполуки формули (Ia) одержують шляхом проведеної спочатку обробки сполуки формули (H) при стандартних умовах синтезу Вільямсона, таких як, у присутності основи в апротонному розчиннику, наприклад, карбонату цезію в N,N-диметилформаміді ("ДМФ"), еквімолярною кількістю сполуки формули (J) при температурах приблизно від температури навколишнього середовища до приблизно 100°C. Реакційну суміш перемішують протягом періоду часу, що становить від приблизно 2 год. до приблизно 10 год., переважно - протягом приблизно 10 год., і одержують сполуку формули (K), яку потім обробляють при стандартних умовах гідролізу й одержують сполуку формули (L).

Сполуку формули (L) у суміші апротонних розчинників, наприклад, метиленхлориду й ДМФ або метиленхлориду й триетиламіну, потім обробляють невеликим молярним надлишком добавки, яка здійснює реакцію сполучення пептиду, такий як 1-гідроксibenзотриазол ("ГОВТ"), і невеликим молярним надлишком реагенту, що здійснює реакцію сполучення з утворенням амідів, такого як 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід ("ЕКДІ"), при температурі навко-

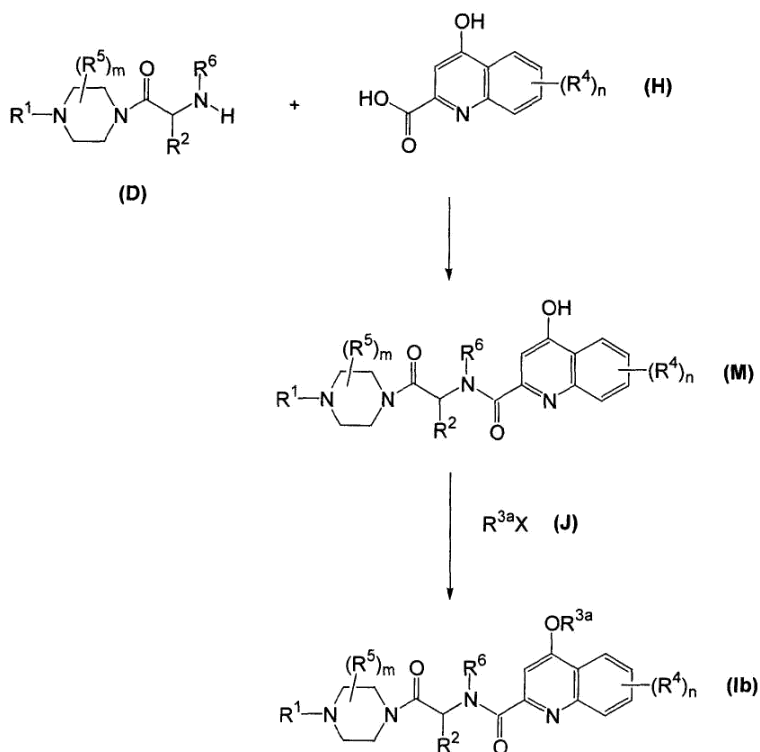
лишнього середовища. Потім до реакційної суміші додають еквімолярну кількість сполуки формули (D) в апротонному розчиннику, такому як метиленхлорид. Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом періоду часу, що становить від приблизно 4 до приблизно 12 год., переважно - протягом приблизно 12 год. Сполука формули (Ia) потім виділяють із реакційної суміші за допомогою стандартних методик виділення, таких як випарювання розчинників, екстракція й концентрування.

При необхідності із сполук формули (Ia) можна видалити захисні групи й одержати відповідні похідні вільних кислот або вільних амінів. Крім того, сполуки формули (Ia), у якій R¹ означає захисну групу атома азоту, таку як алкілкарбоніл, можна гідролізувати при стандартних умовах кислотного гідролізу й одержати відповідну сполуку формули (Ia), у якій R¹ означає водень, яку потім можна обробити відповідної заміщенням галогенідом кислоти, карбамоїлгалогенідом або ізоціанатом й одержати сполуку формули (Ia), яка містить відповідний замісник R¹.

D. Одержання сполук формули (Ib)

Сполуки формули (Ib) є сполуками, запропонованими в даному винаході, і їх одержують так, як це описано нижче на схемі реакцій 4, у якій n, R¹, R², R⁴, R⁵ й R⁶ є такими, як це описано вище в Короткому викладі суті винаходу, R^{3a} означає арил або арилалкіл й X означає галоген:

СХЕМА РЕАКЦІЇ 4



Сполуки формули (D) одержують так, як це описано в даному винаході, або вони можуть бу-

ти отримані за методиками, відомими фахівцеві із загальною підготовкою в даній галузі техніки.

Сполуки формули (H) одержують так, як це описано в даному винаході, або вони можуть бути отримані за методиками, відомими фахівцеві із загальною підготовкою в даній галузі техніки, таким як наведені [в патенті Великобританії №1334705].

Звичайно сполуки формули (Ib) одержують шляхом проведеної спочатку обробки суспензії сполуки формули (H) у суміші апротонних розчинників, таких як метиленхлорид і ДМФ, невеликим молярним надлишком добавки, яка здійснює реакцію сполучення пептиду, такий як 1-гідроксибензотриазол (ТОБТ"), і невеликим молярним надлишком реагенту, який здійснює реакцію сполучення з утворенням амідів, такого як 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід ("ЕК-ДІ"), при температурі навколишнього середовища. Потім до реакційної суміші додають еквімолярну кількість сполуки формули (D) в апротонному розчиннику, такому як метиленхлорид. Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом періоду часу, що становить від приблизно 4 до приблизно 12 год., переважно - протягом періоду часу, що становить від приблизно 6 до приблизно 12 год. Сполуку формули (M) потім виділяють із реакційної суміші за допомогою стандартних ме-

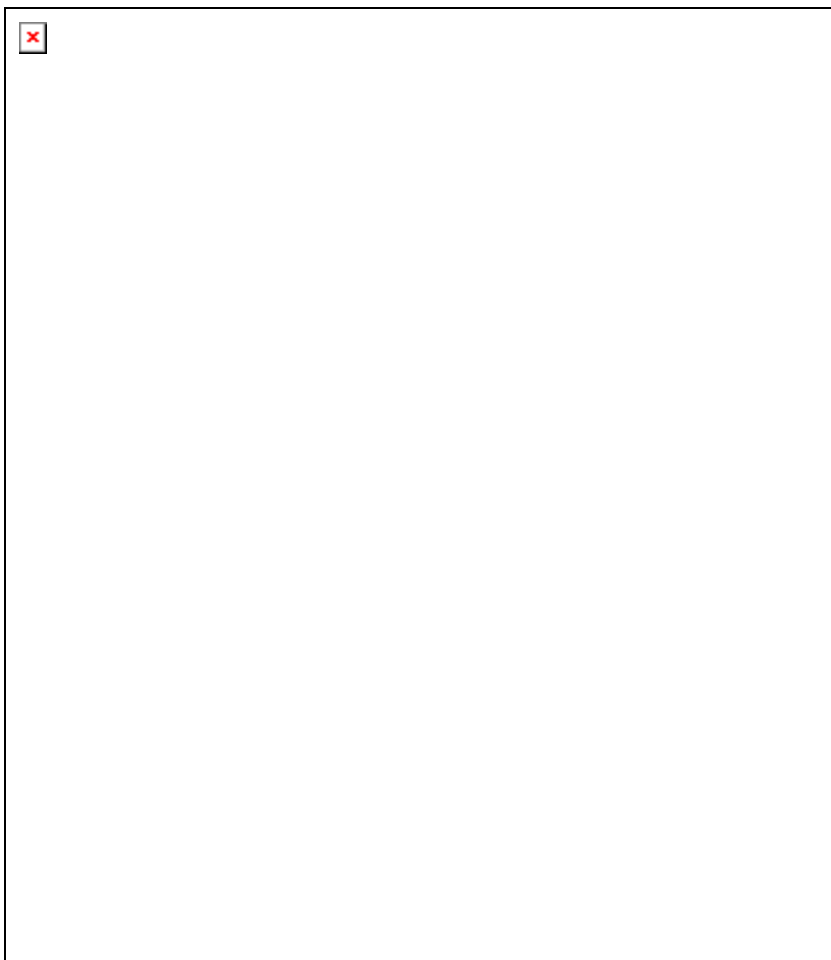
тодик виділення, таких як випарювання розчинників, екстракція й концентрування.

Сполуку формули (M) потім обробляють при стандартних умовах синтезу Вільямсона, таких як, у присутності основи в апротонному розчиннику, наприклад, карбонату цезію в суміші ацетонітрил:ДМФ, еквімолярною кількістю сполуки формули (J) при температурі приблизно від температури навколишнього середовища до 100°C. Реакційну суміш перемішують протягом періоду часу, що становить від 30 до 30 хв. до приблизно 10 год., переважно - протягом приблизно 30 хв. Сполуку формули (Ib) потім виділяють із реакційної суміші за допомогою стандартних методик виділення, таких як екстракція органічним розчинником і концентрування.

При необхідності сполуки формули (Ib) можна обробити при стандартних умовах гідролізу й одержати відповідний вільний амін або кислоту.

Е. Одержання сполук формул (Ic), (Id) і (Ie)

Сполуки формул (Ic), (Id) і (Ie) є сполуками, запропонованими в даному винаході, і їх одержують так, як це описано нижче на схемі реакцій 5, у якій т, n, R¹, R², R⁴, R⁵ й R⁶ є такими, як це описано вище в Короткому викладі суті винаходу, X означає галоген, R^{3b} означає арил або арилалкіл й R^{3c} означає гетероарил:



Сполуки формули (H) і (D) одержують так, як це описано в даному винаході, або вони можуть бути отримані за методиками, відомими фахівцям із загальною підготовкою в даній галузі техніки. Сполуки формули (P), (Q) і (R) можна придбати, наприклад, у фірми Aldrich Chemical Co. або можна одержати за методиками, відомими фахівцям із загальною підготовкою в даній галузі техніки.

Звичайно сполуки формули (Ic), (Id) і (Ie) одержують шляхом проведеної спочатку обробки сполуки формули (H) галогенувальним реагентом, таким як пентахлорид фосфору або оксихлорид фосфору, при стандартних умовах галогенування. Сполуку формули (N) виділяють із реакційної суміші за допомогою стандартних методик виділення.

Сполуку формули (N) потім обробляють сполукою формули (D) при стандартних умовах сполучення пептидних систем, як це описано в даному винаході, і одержують сполуку формули (O), яку виділяють із реакційної суміші за допомогою стандартних методик виділення.

Сполуку формули (O) у полярному апротонному розчиннику, такому як ДМСО (диметилсульфоксид), у присутності основи, такої як карбонат цезію, потім обробляють сполукою формули (P). Отриману реакційну суміш нагрівають до температури, що дорівнює від приблизно 40 до приблизно 60°C, переважно - приблизно 60°C протягом періоду часу, що становить від приблизно 4 до приблизно 16 год, переважно - протягом приблизно 16 год. Сполуку формули (Ic) потім виділяють із реакційної суміші за допомогою стандартних методик виділення, таких як фільтрування й очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія). При необхідності сполуку формули (Ic) можна обробити при стандартних умовах гідролізу й одержати відповідну вільну кислоту або амін.

Альтернативно, суміш сполуки формули (O) і сполуки формули (Q) у полярному апротонному розчиннику, такому як ДМСО, нагрівають до температури, що дорівнює від приблизно 80 до приблизно 105°C, переважно - до приблизно 100°C, протягом періоду часу, що становить від приблизно 6 до приблизно 18 год., переважно - протягом приблизно 18 год. Сполуку формули (Id) потім виділяють із реакційної суміші за допомогою стандартних методик виділення, таких як очищення за допомогою ВЕРХ зі оберненою фазою. При необхідності сполука формули (Id) можна гідролізувати при стандартних умовах гідролізу й одержати відповідний амін або кислоту.

Альтернативно, сполуку формули (O) обробляють сполукою формули (R) при стандартних умовах сполучення за допомогою системи боронова кислота/паладій й одержують відповідну сполуку формули (Ie), яку виділяють із реакційної суміші за допомогою стандартних методик виділення. При необхідності сполуку формули (Ie) можна гідролізувати при стандартних умовах гідролізу й одержати відповідний амін або кислоту.

Альтернативно, сполуки формули (Gb) можна використати у вказаних вище схемах реакцій замість сполук формули (H).

Всі сполуки, запропоновані в даному винаході, отримані вище, які існують у формі вільної основи або кислоти, можна перетворити в їх фармацевтично прийнятні солі за допомогою обробки відповідною органічною або неорганічною основою або кислотою. Солі отриманих вище сполук можна перетворити в їх вільні основи або кислоти за допомогою стандартних методик.

Наведені нижче конкретні синтези й приклади надані як посібник для допомоги при виконанні даного винаходу й не призначені для обмеження обсягу даного винаходу.

Синтез 1

Сполуки формули (D)

A. До розчину γ -трет-бутилового ефіру N-бензилоксикарбоніл-L-глутамінової кислоти (24,4г, 72,3ммоль) у тетрагідрофурані ("ТГФ") (400мл) і CH_2Cl_2 (100мл) додавали 1-гідроксибензотриазол ("ГОБТ") (10,7г, 79,5ммоль) і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід ("ЕКДІ") (15,3г, 79,5ммоль). Через 5хв. додавали 1-етоксикарбонілпіперазин (11,7мл, 79,5ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш випарювали у вакуумі й одержували масло, яке розчиняли в етилацетаті й промивали насиченим розчином NaHCO_3 , 1М NaHSO_4 і розсоллом. Органічний шар випарювали у вакуумі й одержували 4-етоксикарбоніл-1-(1-аміно-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл)карбонілпіперазин (40,7г) у вигляді масла, яке використовували без додаткового очищення. До 4-етоксикарбоніл-1-(1-бензилоксикарбоніл)аміно-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл)карбонілпіперазину в MeOH (100мл) додавали 10% Pd/C (1г) і суміш струшували протягом ночі при тиску H_2 , що дорівнює 50 фунт-сила/дюйм². Реакційну суміш фільтрували, видаляли розчинник й одержували 4-етоксикарбоніл-1-(1-аміно-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл)карбонілпіперазин (25г, 99%) і його використовували без додаткового очищення; ЯМР (CDCl_3) 1,25 (t, 3), 1,43 (s, 9), 2,55 (m, 1), 1,90 (m, 1), 2,37 (m, 1), 2,55 (m, 1), 3,40-3,70 (m, 8), 3,80 (m, 1), 4,18 (q, 2) мас.част./млн.

B. Аналогічним чином одержували інші сполуки формули (D).

4-етоксикарбоніл-1-

(амінометил)карбонілпіперазин;

4-етоксикарбоніл-1-(1-аміно-3-

карбоксипропіл)карбонілпіперазин;

4-етоксикарбоніл-2-метил-1-

(амінометил)карбонілпіперазин;

4-етоксикарбоніл-3-метил-1-

(амінометил)карбонілпіперазин;

4-етоксикарбоніл-1-(1-аміно-5-((2-хлорбензилок-

си)карбоніламіно)пентил)карбонілпіперазин;

4-етоксикарбоніл-1-(1-аміно-2-

(бензилоксикарбоніл)етил)карбонілпіперазин;

4-етоксикарбоніл-1-(1-аміно-2-фенілетил)карбонілпіперазин;
 4-етоксикарбоніл-1-(1-аміно-2-метилпропіл)карбонілпіперазин;
 4-етоксикарбоніл-1-(1-аміно-2-карбоксietил)карбонілпіперазин; і
 4-етоксикарбоніл-1-(1,5-діамінопентил)карбонілпіперазин.

С. Альтернативно, γ -трет-бутиловий ефір N-бензилоксикарбоніл-L-глутамінової кислоти (34г, 100ммоль) і ЕКДІ (22г, 110ммоль), ГОБТ (15г, 110ммоль) об'єднували в 800мл CH_2Cl_2 із триетиламіном (24мл, 172ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 20хв., потім додавали 1-етоксикарбонілпіперазин (18г, 120ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 год. Потім реакційну суміш промивали водою, 2н. NaHSO_4 і розсоллом, потім концентрували у вакуумі й одержували масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці із силікагелем (ацетат/гексан=1/1) і одержували 4-етоксикарбоніл-1-(1-(бензилоксикарбоніл)аміно-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл)карбонілпіперазин (40г). 4-етоксикарбоніл-1-(1-(бензилоксикарбоніл)аміно-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл)карбонілпіперазин (40г) розчиняли в 200мл MeOH, додавали 2г Pd/C(10%) і гідрували при тиску, що дорівнює 50фунт-сила/дюйм², протягом 1год. Звичайна обробка давала 4-етоксикарбоніл-1-(1-аміно-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл)карбонілпіперазин (25г).

Синтез 2

Сполуки формули (G)

А. До розчину м-толуїдину (20,0г, 0,186ммоль) у метанолі (300мл) по краплях додавали диметилацетилендикарбоксилат (26,42г, 0,186ммоль) і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30хв. Розчинник видаляли випарюванням і залишок при перемішуванні додавали до дифенілового ефіру (150мл), який попередньо нагрівали до 250°C. Через 30хв. суміш охолоджували до температури навколишнього середовища й отриманий осад збирали й промивали гарячим петролейним ефіром (1,5л) і одержували суміш (27,0г) 5-метил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхіноліну й 7-метил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхіноліну. Суміш розчиняли в киплячому метанолі (1,3л) і витримували при температурі навколишнього середовища протягом 2 днів й одержували (6,45г, 16%) 7-метил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхіноліну, ЯМР (DMCO-d_6) 2,40 (s, 3), 3,92 (s, 3), 6,56 (s, 1), 7,16 (d, 1), 7,68 (s, 1), 7,94 (d, 1) мас.част./млн.

В. Аналогічним чином одержували інші сполуки формули (G), вказані нижче:

8-метокси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 5-аміно-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 5-нітро-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;

5-карбоксиметиламіно-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-хлор-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 5-ди(ацетил)аміно-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 5-ацетиламіно-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 5,7-дихлор-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-хлор-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-нітро-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-аміно-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-бензилокси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 4,7-дигідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-проп-1-окси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-карбоксиметокси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-діетиламіноетокси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-метокси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-(2-(4-гідрокси-2-карбоксипіролідиніл)етокси)-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 8-метил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-діетиламінометил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-бензилокси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 4,6-дигідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-карбоксиметокси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-етокси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-метокси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-проп-2-окси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-фтор-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-трифторметил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-гідроксиметил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-ціано-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-нітро-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-карбокси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-трифторметокси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-трифторметокси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-ацетил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 5-етоксикарбоніл-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-етил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-карбокси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-амінокарбоніл-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6,7-диметокси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-хлор-7-метил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;

6-фтор-7-метил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-фтор-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-фтор-7-хлор-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-бром-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6,7-диметил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-метокси-7-метил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-метокси-7-хлор-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-хлор-8-фтор-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6,7-дихлор-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6,8-дифтор-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6,7-дифтор-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-диметиламіно-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 5-фтор-6-метил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-метил-7-хлор-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-ацетил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 6-метилтіо-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 4,5-дигідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 7-етил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 5-метил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 5-гідроксиметокси-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін;
 5-(3-етоксикарбонілпропокси)-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін; і
 5-(3-карбоксипропокси)-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін.

Синтез 3

Сполуки формули (H)

А. 7-Метил-4-гідрокси-2-метоксикарбонілхінолін (6,45г, 30,14ммоль) суспендували в MeOH (150мл) і воді (100мл) і додавали LiOH (3,08г, 75,5ммоль) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Метанол випарювали у вакуумі й залишок кристалізували шляхом додавання 2н. хлористоводневої кислоти. Отриману тверду речовину фільтрували, промивали водою й сушили й одержували 7-метил-4-гідрокси-2-карбоксихінолін (6,0г, 98%), ЯМР (DMSO-d₆) 2,40 (s, 3), 6,68 (s, 1), 7,22 (d, 1), 7,68 (s, 1), 7,96 (d, 1).

В. Аналогічним чином одержували наступні сполуки формули (H):

8-метокси-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 5-аміно-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 5-нітро-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 5-карбоксиметиламіно-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 7-хлор-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 5-ди(ацетил)аміно-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 5-ацетиламіно-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 5,7-дихлор-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;

6-хлор-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-нітро-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-аміно-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 7-бензилокси-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 4,7-дигідрокси-2-карбоксихінолін;
 7-проп-1-окси-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 7-карбоксиметокси-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 7-діетиламіноетокси-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 7-метокси-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 7-(2-(4-гідрокси-2-карбоксипіролідініл)етокси)-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 8-метил-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-діетиламінометил-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 3-метил-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-бензилокси-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 4,6-дигідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-карбоксиметокси-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-етокси-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-метокси-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-проп-2-окси-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 7-фтор-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 7-трифторметил-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 7-гідроксиметил-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 7-ціано-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 7-нітро-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 2,6-дикарбокси-4-гідроксихінолін;
 7-трифторметокси-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-трифторметокси-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 7-ацетил-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 5-етоксикарбоніл-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-етил-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 2,7-дикарбокси-4-гідроксихінолін;
 6-амінокарбоніл-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6,7-диметокси-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-метил-7-хлор-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-хлор-7-метил-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-фтор-7-метил-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-фтор-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-фтор-7-хлор-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 7-бром-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6,7-диметил-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-метокси-7-метил-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-метокси-7-хлор-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-хлор-8-фтор-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6,7-дихлор-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6,8-дифтор-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6,7-дифтор-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-диметиламіно-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 5-фтор-6-метил-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-ацетил-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 6-метилтіо-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
 4,5-дигідрокси-2-карбоксихінолін;
 5-гідроксиметокси-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;

7-метил-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
5-метил-4-гідрокси-2-карбоксихінолін;
5-(3-етоксикарбонілпропокси)-4-гідрокси-2-карбоксихінолін; і

5-(3-карбоксипропокси)-4-гідрокси-2-карбоксихінолін.

Синтез 4

Сполуки формул (Fb), (Ga) і (Gb)

А. До розчину $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (140г, 0,62моль) в етанолі (350мл) додавали розчин 2,6-дихлор-3-нітротолуолу (25г, 0,12моль) в етанолі (50мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (100мл), значення рН встановлювали рівним приблизно 12 за допомогою 1 н. розчину NaOH й екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали розсолом, сушили над сульфатом натрію й концентрували й одержували 2,6-дихлор-3-амінотолуол (21г, 98%); ЯМР (CDCl_3) 2,42 (s, 3), 6,62 (d, 1), 7,14 (d, 1) мас. част./млн.

В. До розчину 2,6-дихлор-3-амінотолуолу (20,5г, 0,11моль) у метанолі (300мл) додавали диметилацетилендикарбоксилат (15мл, 0,12моль) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску в білу тверду речовину. Дифеніловий ефір (350мл) нагрівали до 230-240°C і до нього додавали жовту тверду речовину. Температуру підтримували рівною 230-240°C протягом 20хв. і реакційну суміш повільно охолоджували до температури навколишнього середовища й розбавляли петролейним ефіром (1л). Тверду речовину фільтрували й промивали гарячим етилацетатом й одержували коричневу тверду речовину, 2-(метоксикарбоніл)-4-оксо-6,8-дихлор-7-метилхінолін (28,5г, 85%); ЯМР (CDCl_3) 2,62 (s, 3), 4,04 (s, 3), 7,02 (s, 1), 8,24 (s, 1) мас. част./млн.

С. 2-(Метоксикарбоніл)-4-оксо-6,8-дихлор-7-метилхінолін (28,5г, 99,6ммоль) суспендували в метанолі (1л) і до розчину додавали розчин $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20,5г, 0,5моль) у воді (200мл). Отриману реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 0,5 год. До реакційної суміші додавали Pd/C (5,8г) і отриману реакційну суміш протягом ночі струшували при тиску водню, що дорівнює 50 фунт-сила/дюйм². Реакційну суміш фільтрували, концентрували при зниженому тиску для видалення метанолу, розбавляли водою (300мл) і рН довели до значення між рН=3 й рН=4 за допомогою 2н. HCl . Осад збирали фільтруванням, промивали водою й сушили й одержували білу тверду речовину, 2-карбокси-4-оксо-7-метилхінолін (20г, 90%); ЯМР (DMCO-d_6) 2,40 (s, 3), 6,60 (s, 1), 7,20 (d, 1), 7,68 (s, 1), 7,96 (d, 1) мас. част./млн.

Д. Альтернативно, до розчину 4-хлор-3-метиланіліну (20,0г, 0,141моль) в MeOH (400мл) по краплях додавали диметилацетилендикарбоксилат (21,07г, 0,148моль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30хв. Розчинник видаляли випарюванням і залишок при перемішуванні до-

давали до дифенілового ефіру (300мл), який попередньо нагрівали до 250°C. Через 30хв. суміш охолоджували до температури навколишнього середовища й отриманий осад збирали й промивали за допомогою 1л гарячого петролейного ефіру й одержували суміш (29,0г) 2-метоксикарбоніл-6-хлор-7-метил-4-оксохіноліну й 2-метоксикарбоніл-6-хлор-5-метил-4-оксохіноліну у вигляді сірої твердої речовини. Суміш розчиняли в киплячому метанолі (1л) і фільтрували в гарячому вигляді. Зібрані тверді речовини кип'ятили в 1,2л метанолу й фільтрували в гарячому вигляді й одержували (6,45г, 16%) 2-метоксикарбоніл-6-хлор-7-метил-4-оксохінолін:

¹H ЯМР (DMCO-d_6) 2,41 (s, 3), 3,92 (s, 3), 6,58 (s, 1), 7,86 (s, 1), 7,96 (s, 1) мас. част./млн.

Е. 2-Метоксикарбоніл-6-хлор-7-метил-4-оксохінолін (7,00г, 28,00ммоль) суспендували в 300мл MeOH й 100мл води. Додавали гідроксид літію (3,40г, 90ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Метанол випарювали у вакуумі й продукт кристалізували шляхом додавання 2 н. хлористоводневої кислоти. Тверду речовину фільтрували, промивали водою й сушили й одержували 5,9г (88%) 2-карбокси-6-хлор-7-метил-4-оксохіноліну: ¹H ЯМР (DMCO-d_6) 2,40 (s, 3), 6,60 (s, 1), 7,84 (s, 1), 7,98 (s, 1) мас. част./млн.

Синтез 5

Сполуки формул (K) і (L)

А. 2-Карбокси-4-гідроксихінолін (5г, 1,0екв.) розчиняли в 50мл ДМФ. До розчину додавали карбонат цезію (20г, 2,3екв.) і отриману реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 20хв. Додавали бензилбромід (10г, 2,1екв.). Отриману реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 1 год. Потім реакційну суміш виливали в 500мл води з льодом, осад збирали фільтруванням і сушили у вакуумі й одержували 2-бензилоксикарбоніл-4-бензилоксихінолін (9,1г). 2-Бензилоксикарбоніл-4-бензилоксихінолін (9,0г) розчиняли в 50мл ТГФ і додавали 2 н. розчин LiOH (20мл) і отриману реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Потім розчинник видаляли у вакуумі й залишок підкисляли до рН=4 шляхом додавання 2н. NaHSO_4 . Білий осад збирали й одержували 2-карбокси-4-бензилоксихінолін (7,2г), який використовували без додаткового очищення.

В. Аналогічним чином одержували інші сполуки формули (K) і (L).

Синтез 6

Сполуки формули (M)

А. До суспензії 2-карбокси-6-хлор-7-метил-4-оксохіноліну (7,5г, 31,69ммоль) у суміші дихлорметан:ДМФ (350мл, 2,5:1) додавали ГОБТ (5,13г, 38ммоль) і ЕКДІ (7,25г, 38ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. Додавали розчин 4-етоксикарбоніл-1-(1-аміно-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл)карбонілпіперазину (10,8г, 31,64ммоль) в 50мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 6 год. Розчинник

випарювали у вакуумі й залишок піддавали розподілу між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою, розсолом і концентрували й одержували майже білу спінену речовину, яку очищали за допомогою флеш-хроматографії (2% метанол у дихлорметані) і одержували 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-хлор-4-гідроксигінолін у вигляді білого спіненої речовини, (14,4г, 80%).

В. Аналогічним чином одержували інші сполуки формули (М).

С. Альтернативно, 2-карбокси-4-гідроксиоксигінолін (640мг, 3,2ммоль), ЕКДІ (674мг, 3,5ммоль) і ГОБТ (525мг, 3,5ммоль) об'єднували в 20мл CH_2Cl_2 із триетиламіном (0,67мл, 4,8ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 10хв., потім додавали 4-етоксикарбоніл-1-(1-аміно-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл)карбонілпіперазин (1,1г, 3,3ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2год. Реакційну суміш промивали водою, 2н. NaHSO_4 і розсолом, потім концентрували у вакуумі й одержували масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці із силікагелем й одержували 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-4-гідроксигінолін (1,28г).

Д. Альтернативно, до розчину 2-карбокси-6-хлор-8-фтор-4-гідроксигіноліну (1,0г, 4,14ммоль) у ДМФ (50мл) додавали діізопропілетиламін (3,0екв., 2,2мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30хв. Додавали ЕКДІ (1,2екв., 969мг) і ГОБТ (1,1екв., 628мг), а потім додавали 4-етоксикарбоніл-1-(1-аміно-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл)карбонілпіперазин (1,493г, 1,05екв.) і суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Розчинник, ДМФ, випарювали у вакуумі й одержували неочищений продукт, який розчиняли в етилацетаті, промивали насиченим розчином NaHCO_3 , 1М NaHSO_4 і розсолом. Органічний шар випарювали. Флеш-хроматографія на колонці з використанням 1%-3% MeOH в CH_2Cl_2 давала продукт сполучення, 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-6-хлор-8-фтор-4-гідроксигінолін в оцтовій кислоті, (2,01г).

Синтез 7

Сполуки формули (N)

А. До 20мл POCl_3 додавали 2-карбокси-7-метил-4-гідроксигінолін (2,5г, 12,3ммоль) і PCl_5 (11,5г, 55ммоль). Суміш нагрівали при 130°C протягом 3год. Реакційну суміш охолоджували й виливали на лід. Розчин нейтралізували твердим NaOH і значення рН доводили до 11 за допомогою твердого КОН. Жовтувато-коричневий осад відфільтровували, суспендували в 250мл води й

значення рН доводили до 2 за допомогою концентрованої HCl . Отриману тверду речовину фільтрували й сушили й одержували 2-карбокси-7-метил-4-хлоргінолін (1,34г, 50%).

В. Аналогічним чином одержували інші сполуки формули (N):

Синтез 8

Сполуки формули (O)

А. Розчин 4-етоксикарбоніл-1-(1-аміно-3-(метоксикарбоніл)пропіл)карбонілпіперазин (0,97г, 3,23ммоль), 4-хлор-2-карбоксигінолін (0,67г, 3,23ммоль), ЕКДІ (0,68г, 3,55ммоль) і ГОБТ (0,48г, 3,55ммоль) об'єднували в 30мл ТГФ. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою. Органічний шар концентрували й одержували темне масло (0,87г), яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші 2:1 етилацетат-гексани й одержували 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(метоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-4-хлоргінолін, (0,46г).

В. Розчин 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(метоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-4-хлоргіноліну (0,15г, 0,313ммоль) розчиняли в 5мл ТГФ і додавали LiOH (0,25М, 1,9мл, 0,47ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2год. Реакційну суміш концентрували з одержанням масла, підкисляли за допомогою 10% HCl , екстрагували етилацетатом і концентрували й одержували чистий 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-хлоргінолін (167мг): ^1H ЯМР 1,20 (t, 3), 1,90 (m, 1), 2,05 (m, 1), 2,35 (m, 2), 3,35-3,60 (m, 8), 3,65 (m, 2), 4,05 (q, 2), 5,07 (m, 1), 7,95 (m, 1), 8,02 (m, 1), 8,23 (s, 1), 8,30 (m, 1), 8,98 (m, 1) мас.част./млн.

С. Альтернативно, до розчину 2-карбокси-7-метил-4-хлоргіноліну (1,3г, 5,9ммоль) у ТГФ (50мл) при 0°C додавали N-метилморфолін (1,7мл, 14,7ммоль), а потім ізобутилхлорформіат (0,84мл, 6,45ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 0,5год, потім додавали 4-етоксикарбоніл-1-(1-аміно-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл)карбонілпіперазин (2,0г, 5,9ммоль) і реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища. Обробка водою давала неочищений продукт. Зразок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (3:2 етилацетат-гексани) і одержували 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-7-метил-4-хлоргінолін (0,95г, 30%).

Д. Аналогічним чином одержували інші сполуки формули (O):

Приклад 1

Сполуки формули (Ia)

А. 2-Карбокси-4-бензилоксигінолін (800мг, 1,0екв.) і ЕКДІ (680мг, 1,1екв.), ГОБТ (520мг, 1,1екв.) об'єднували в 25мл метиленхлориду із триетиламіном (1,0мл, 3,2екв.). Отриману реак-

ційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1030хв. і потім додавали 4-етоксикарбоніл-1-(1-аміно-3-(бензилоксикарбоніл)пропіл)карбонілпіперазин (1,0г, 1,25екв.). Отриману реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 12 год. Потім реакційну суміш промивали водою, 2н. NaHSO_4 і розсоллом, потім концентрували у вакуумі й одержували масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці із силікагелем, і одержували 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-бензилоксикарбонілпропіл]амінокарбоніл-4-бензилоксихінолін (1,6г). Потім 50мг 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-бензилоксикарбонілпропіл]амінокарбоніл-4-бензилоксихіноліну розчиняли в 2мл MeOH й 1мл води й додавали гідроксид літію (10мг) і отриману суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Стандартна обробка давала 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-бензилоксихінолін (30мг).

В. Аналогічним чином одержували наступні сполуки формули (Ia):

2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-бензилоксихінолін;

2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксихінолін;

2-[1-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-бензилоксикарбонілпропіл]амінокарбоніл-4-бензилокси-8-метоксихінолін; і

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-бензилокси-8-метоксихінолін.

Приклад 2

Сполуки формули (Ib)

А. Метил-а-бромфенілацетат (0,22г, 1ммоль) додавали до розчину 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-хлор-4-гідроксихіноліну (0,42г, 0,74ммоль) і карбонату цезію (0,48г, 1,48ммоль) в 10мл $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMF}$ (4:1) і перемішували при 40°C протягом 30хв. Реакційну суміш фільтрували, випарювали, розчиняли в етилацетаті, промивали водою, розсоллом і концентрували й одержували 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-хлор-4-(1-феніл-1-метоксикарбоніл)метоксихінолін у вигляді червоного масла (0,55г). Неочищену речовину використовували на наступній стадії.

В. Розчин 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-хлор-4-(1-феніл-1-метоксикарбоніл)метоксихіноліну (0,55г) в MeOH (5мл) омиляли за реакцією з LiOH (3мл, 0,25М) протягом 40хв. Розчинник випарювали й залишок

очищали за допомогою препаративної ВЕРХ й одержували 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-

диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-хлор-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксихінолін у вигляді двох чистих діастереоізомерів (А) і (В) у вигляді білих твердих речовин (А 180мг, В 190мг): ^1H ЯМР В (DMCO-d_6) 1,18 (t, 3), 1,20 (s, 9), 1,82 (m, 1), 2,0 (m, 1), 2,22 (m, 2), 2,54 (s, 3), 3,46 (m, 8), 4,04 (q, 2), 5,00 (m, 1), 6,38 (s, 1), 7,2 (m, 3), 7,45 (s, 1), 7,62 (m, 2), 8,04 (s, 1), 8,10 (s, 1), 8,86 (d, 1) мас.част./млн.

С. Розчин 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-

диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-хлор-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксихіноліну (190мг, 0,23ммоль) в 50% ТФО (трифтороцтова кислота)-дихлорметан (6мл) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 год. Розчинник випарювали й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ й одержували 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-6-хлор-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксихінолін у трифтороцтовій кислоті; у вигляді білої твердої речовини (116мг, 66%) у вигляді солі ТФО: ^1H ЯМР (DMCO-d_6) 1,12 (t, 3), 1,85 (m, 1), 2,05 (m, 1), 2,30 (m, 2), 2,55 (s, 3), 3,45 (m, 6), 3,65 (m, 2), 4,05 (q, 2), 5,02 (m, 1), 6,39 (s, 1), 7,45 (m, 3), 7,56 (s, 1), 7,69 (d, 2), 8,10 (s, 1), 8,20 (s, 1) 8,88 (d, 1) мас.част./млн.

Д. Альтернативно 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-4-гідроксихінолін (100мг, 1,0екв.) і карбонат цезію (190мг, 3,0екв.) об'єднували в 5мл ДМФ і додавали метил-а-бромфенілацетат (66мг, 1,5екв.). Отриману реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 1 год. Потім суміш виливали в 50мл води з льодом, екстрагували за допомогою 2х50мл етилацетату, і органічну фазу промивали за допомогою 3х30мл води й потім розсоллом. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (ацетат/гексан=1/1) і одержували 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-4-(1-феніл-1-метоксикарбоніл)метоксихінолін (120мг), що розчиняли в 2мл трифтороцтової кислоти. Отриману реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 20хв. і потім концентрували у вакуумі. Масло, яке залишилося, розчиняли в 30мл етилацетату, промивали насиченим розчином NaHCO_3 , розсоллом і сушили у вакуумі й одержували (90мг). 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(1-феніл-1-метоксикарбоніл)метоксихінолін (60мг) в 3мл MeOH додавали до розчину 15мг (3екв.) LiOH в 2мл води. Отриману реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2год. Потім розчинник MeOH видаляли у вакуумі. Значення рН доводили до рН3 - 4 за допомогою 2н. NaHSO_2 й екстрагували за допомогою 2х20мл ацетату й одержували білу

диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-6-

фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксифінолін; і

2-[1S-(4-(феніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-фтор-7-метил-4-(1-феніл-1-карбокси)метоксифінолін у трифтороцтовій кислоті.

Е. Альтернативно, 2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-гідроксифінолін (100мг, 1,0екв.) і карбонат цезію (300мг, 2,5екв.) об'єднували в 10мл ДМФ. До розчину додавали метил-4-(бромметил)бензоат (65мг, 1,1екв.) і отриману суміш перемішували при 50°C протягом 30 хв. Реакційну суміш виливали в 200мл води з льодом, екстрагували за допомогою 2(100мл етилацетату й органічну фазу промивали за допомогою 3(100мл води, а потім промивали розсолем. Неочищену суміш очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці й одержували 2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-(4-метоксикарбоніл)бензилоксифінолін (107мг). До розчину 2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-(4-метоксикарбоніл)бензилоксифіноліну (78мг) в 4мл ТГФ додавали розчин 16мг LiOH в 3мл води. Отриману реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2год., потім піддавали стандартній обробці й одержували 65мг 2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-(4-карбокси)бензилоксифіноліну.

Ф. Аналогічним чином одержували наступні сполуки формули (1b):

2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-(3-метоксикарбоніл)бензилоксифінолін; і

2-[(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбонілметил]амінокарбоніл-4-(3-карбокси)бензилоксифінолін.

Г. Альтернативно, до суспензії NaH (53,0мг, 2,20ммоль), ДМФ (8мл) додавали розчин 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-6-хлор-8-фтор-4-гідроксифіноліну (500мг, 0,88ммоль) у ДМФ (2мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30хв. По краплях додавали розчин метил- α -бромфенілацетату (4екв., 831мг) у ДМФ (3мл) і реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом ночі. Розчинник, ДМФ, випарювали у вакуумі. Залишок обробляли етилацетатом, промивали водою (2 \times) і розсолем, потім випарювали й піддавали флеш-хроматографії на колонці з використанням 1-2% MeOH у ДХМ (дихлорметан) і одержували 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-6-хлор-8-фтор-4-(1-метоксикарбоніл-1-феніл)метоксифінолін (324мг). Потім 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-6-хлор-8-фтор-4-(1-метоксикарбоніл-1-феніл)метоксифінолін (324мг, 0,45ммоль) оброб-

ляли за допомогою ТФО: ДХМ (1:1, 1,8мл) при температурі навколишнього середовища протягом 4 год. Випарювання, розведення за допомогою ДХМ і повторне випарювання давало неочищений продукт. Флеш-хроматографія на колонці з використанням 100% етилацетату й 3-5% MeOH (з 0,1% оцтової кислоти) в етилацетаті давала 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-хлор-8-фтор-4-(1-метоксикарбоніл-1-феніл)метоксифінолін в оцтовій кислоті; (233мг): ЯМР (CD_3OD) 1,25 (t, 3), 1,99 (m, 1), 2,2 (m, 1), 2,45 (m, 2), 3,4-3,8 (m, 11), 4,16 (q, 2), 5,25 (m, 1), 6,38 (s, 1), 7,45 (m, 3), 7,68 (m, 4), 8,10 (s, 1), 9,05 (m, 1) мас.част./млн.

Н. 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-хлор-8-фтор-4-(1-метоксикарбоніл-1-феніл)метоксифінолін (154мг, 0,233ммоль) додавали до суміші ТГФ:H₂O, 3:1, 6,0мл) і LiOH (4екв.). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1,5год. Значення pH доводили до 3,0 за допомогою 1н. розчину HCl, потім екстрагували етилацетатом і випарювали розчинник й одержували неочищений продукт. Флеш-хроматографія на колонці з використанням 100% етилацетату й 5-10% MeOH (з 0,1% AcOH) в етилацетаті давала 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-6-хлор-8-фтор-4-(1-карбокси-1-феніл)метоксифінолін в оцтовій кислоті (30мг): ЯМР (CD_3OD) 1,25 (t, 3), 1,99 (m, 1), 2,2 (m, 1), 2,45 (m, 2), 3,4-3,9 (m, 8), 4,16 (q, 2), 5,20 (m, 1), 6,35 (s, 1), 7,45-7,75 (m, 7), 8,05 (s, 1), 9,02 (m, 1) мас.част./млн.

Приклад 3

Сполуки формул (1c), (1d) і (1e)

А. До суміші 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-7-метил-4-хлорфіноліну (475мг, 0,87ммоль) і CsCO₃ (1,13г, 4ммоль) в 20мл ДМСО додавали метил-3-гідроксибензоат (160мг, 1ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ й одержували 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-7-метил-4-(3-метоксикарбоніл)-феноксифінолін (200мг, 35%).

В. 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-7-метил-4-(3-метоксикарбоніл)феноксифінолін (200мг, 0,3ммоль) розчиняли в суміші метиленхлориду й трифтороцтової кислоти (5мл, суміш сполуки 4:1) і перемішували протягом 3год. Розчин випарювали до масла й розчиняли в MeOH (10мл). Додавали гідроксид літію (3мл, 0,25М) і розчин перемішували протягом ночі. Реакційну суміш випарювали, значення pH доводили до <7 за допомогою ТФО й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ й одержували 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-7-метил-4-(3-карбокси)феноксифінолін у трифтороцтовій кис-

лоті, (25мг, 15%). ¹H ЯМР: (ДМСО-d₆) 1,15 (t, 3), 1,80 (m, 1), 2,00 (m, 1), 2,55 (s, 3), 3,30-3,60 (m, 8), 4,05 (q, 1), 4,95 (m, 1), 7,05 (s, 1), 7,61 (m, 2), 7,65 (d, 1), 7,75 (s, 1), 8,25 (d, 1), 8,91 (d, 2) мас.част./млн.

С. Аналогічним чином одержували наступні сполуки формули (lc):

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-карбокси)феноксигінолін в 2,2,2-трифтор-1,1-етандіолі;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(2-карбокси)феноксигінолін в 2,2,2-трифтор-1,1-етандіолі;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(2-аміно-5-карбокси)феноксигінолін в 2,2,2-трифтор-1,1-етандіолі;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(4-карбокси)феноксигінолін в 2,2,2-трифтор-1,1-етандіолі;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-карбоксиметил)феноксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-(1-аміно-1-карбокси)метил)феноксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-(2-аміно-2-карбокси)етил)феноксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(2-метил-5-карбокси)феноксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(5-карбокси-2-діетиламінометил)феноксигінолін у трифтороцтовій кислоті;

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-тетразол-5-іл)феноксигінолін в 2,2,2-трифтор-1,1-етандіолі; і

2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-трифторметилсульфоніламіно)феноксигінолін у трифтороцтовій кислоті.

Д. Розчин 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(метоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-4-хлоргіноліну (0,15г, 0,313ммоль) і 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (0,15ммоль) змішували в 3мл ДМСО й нагрівали при 100°C протягом 18год. Реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ зі оберненою фазою. Продукт розчиняли в 0,25М розчині LiOH і перемішували протягом 6год. Очищення за допомогою ВЕРХ зі оберненою фазою давали 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-2-іл)гінолін у трифтороцтовій кислоті з одержанням сполуки формули (ld).

Е. Аналогічним чином одержували інші сполуки формули (ld).

Ф. Розчин 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-(1,1-

диметилетоксикарбоніл)пропіл]амінокарбоніл-7-метил-4-бромгіноліну (10мг, 0,17ммоль), 3-карбоксифенілборонової кислоти (0,26ммоль), Pd(PPh₃) (40мг), і 2М карбонату натрію (217мкл) об'єднували в 10мл суміші толуол-етанол і нагрівали при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ зі оберненою фазою. Продукт розчиняли в 10мл 1/1 розчину ТФО-метиленхлорид і перемішували протягом 2год. Продукт концентрували у вакуумі й одержували 2-[1S-(4-(етоксикарбоніл)піперазин-1-іл)карбоніл-3-карбоксипропіл]амінокарбоніл-4-(3-карбокси)фенілгінолін у трифтороцтовій кислоті.

Г. Аналогічним чином одержували інші сполуки формули (le).

Приклад 4

Дослідження зв'язування з рецептором

Здатність сполук, запропонованих у даному винаході, зв'язуватися з аденозиндифосфатним ("АДФ") рецептором тромбоцитів досліджували за допомогою промитих тромбоцитів людини й промитих тромбоцитів щурів за методикою заміщення.

Методики:

Добові концентрати тромбоцитів одержували в місцевому банку крові. Концентрати тромбоцитів центрифугували при 680g протягом 10хв. й отримані таблетки повторно суспендували в модифікованому буфері Тироде (135мМ NaCl, 3,6мМ KCl, 1,8мМ MgCl₂, 9мМ HEPES (N-2-гідроксидетилпіперазин-N-2-етансульфонова кислота), 0,18мг/мл БСА (бичачий сироватковий альбумін), 4,5мМ глюкози, pH6,6) з додаванням 2% цитратно-декстрозного розчину (ЦДР). Цю суспензію тромбоцитів центрифугували при 680g протягом 10хв. і кінцеву таблетку повторно суспендували в буфері для зв'язування тромбоцитів (20мМ буфер Tris (трис(гідроксиметиламінометан)), pH7,5, 140мМ NaCl, 4мМ KCl, 2мМ MgCl₂, 1мМ ЕДТК (етилендіамінтетраоцтова кислота), 0,1% БСА, 5мМ глюкози, 2мкг/мл апротиніну й 2мкг/мл лейпептину).

Тромбоцити виділяли із цільної крові щурів так, як це описано в прикладі 13, і кінцеву таблетку повторно суспендували в буфері для зв'язування тромбоцитів. Кількість тромбоцитів для зв'язування із тромбоцитами щурів (5×10^6 у кожній лунці) нормували на кількість тромбоцитів для зв'язування із тромбоцитами людини ($4 - 6 \times 10^6$ у кожній лунці).

Реакції зв'язування ініціювали шляхом змішування [³³P]-2-метилтіо-АДФ (0,3 - 0,5нМ), досліджуваних сполук й промитих тромбоцитів в 96-лункових планшетах. Реакції проводили при температурі навколишнього середовища протягом 6030хв. при безперервному струшуванні й реакції зупиняли шляхом швидкого фільтрування в 96-лункові фільтруючі планшети зі скловолокном (GFC) з наступним 5-кратним промиванням охо-

лодженням льодом 50мМ буфером Tris (pH7,5). Кількість [33 P]-2-метилтіо-АДФ, зв'язаного з фільтрами, вимірювали за допомогою сцинтиляційного лічильника. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 10мкМ неміченого 2-метилтіо-АДФ. Дослідження конкуренції проводили з використанням однієї концентрації [33 P]-2-метилтіо-АДФ (0,3нМ) і змінних концентрацій досліджуваного сполуку.

Результати:

Сполуки, запропоновані в даному винаході, при дослідженні за допомогою даного аналізу показали свою здатність інгібувати зв'язування [33 P]-2-метилтіо-АДФ із рецептором АДФ тромбоцитів людини й рецептором АДФ тромбоцитів щурів.

Приклад 5

Дослідження агрегації, яка викликається АДФ, *in vitro*

Сполуки, запропоновані в даному винаході, оцінювали як функціональні антагоністи рецептора АДФ тромбоцитів з використанням промитих тромбоцитів людини й щурів.

Методики:

Венозну кров людини брали в здорових добровольців, які не вживають наркотиків, в 1/6 об'єму 3,2% цитратно-декстрозного розчину. Цільну кров анестезованих нембуталом щурів брали із черевної аорти в 1/10 об'єму 3,8% цитратно-декстрозного розчину. Збагачену тромбоцитами плазму (ЗТП) одержували шляхом центрифугування при 800g протягом 3-4 послідовних 1,5-хвилинних інтервалів з видаленням ЗТП після кожного центрифугування. Альтернативно, деякі препарати ЗТП одержували шляхом центрифугування при 100g протягом 15хв. Промиті тромбоцити одержували з ОТП шляхом центрифугування при 680g протягом 15хв. і повторного суспендування таблеток тромбоцитів у буфері Тироде (137мМ NaCl, 2,7мМ KCl, 12мМ NaHCO₂, 0,42мМ Na₂PO₄, 1мМ MgCl₂, 2мМ CaCl₂, 0,35% БСА, 5,5мМ глюкози, 5мМ HEPES, рН 7,35 з додатком f.c. 10% розчину ЦДР. Тромбоцити промивали всього 2 рази при такій кислотності й таблетку тромбоцитів одержували шляхом центрифугування при 680g протягом 15хв. при температурі навколишнього середовища. Кінцеву таблетку тромбоцитів повторно суспендували при концентрації 2×10^8 тромбоцитів/мл у буфері Тироде, що містить 0,02Од/мл апірази. Цю суспензію тромбоцитів до дослідження витримували при 37°C протягом не менш 30хв.

Інгібування агрегації, яка викликається АДФ, вимірювали при 37°C в 4-канальному агрегометрі. Суспензію тромбоцитів (0,5мл) перемішували при 1200 оборотах/хв. У момент часу 0 протягом 130хв. додавали фібриноген людини (400мкг), а потім протягом 2хв. проводили попередню інкубацію в присутності або при відсутності антагоніста. Агрегацію тромбоцитів викликали шляхом додавання 10 або 31,6мкМ АДФ (субмаксимальна реакція) до тромбоцитів людини або 3 або 10мкМ АДФ (субмаксимальна реакція) для щурів і проводили моніторинг протягом 5хв. Агрегацію, яка викликається АДФ, кількісно досліджували шля-

хом вимірювання збільшення випромінювання світла (%T) у порівнянні з контролем - буфером Тироде. Значення IC₅₀ визначали за допомогою 4-параметричного рівняння.

Результати:

Сполуки, запропоновані в даному винаході, при дослідженні за допомогою даного аналізу показали свою здатність інгібувати *in vitro* агрегацію промитих тромбоцитів людини й щурів, яка викликається АДФ.

Приклад 6

Аналіз ефективності

Інгібування утворення тромбу сполуками, запропонованими в даному винаході, оцінювали на щурах за допомогою моделі артеріально-венозного (A-V) шунта.

Методики:

Самців щурів Sprague-Dawley (350-400г, 10-12 у кожній групі) анестезували нембуталом (65мг/кг, внутрішньочеревинно). У ліву сонну артерію й праву яремну вену вставляли шматки трубки PE-50 (8см, силіконізовані). Через 50хв. після анестезії артеріальний і венозний катетери з'єднували (A-V шунт) за допомогою шматка шунтувальної трубки (Tygon S-50-HL, 6см), що містила шовкову нитку (6-0 шовкова лігатура, 10см), покриту колагеном (Horm, 100мкг/мл). Крові давали можливість протікати через A-V шунт протягом 10хв. Кількість тромбу, який осадився на шовковій нитці, вимірювали для сухої маси (сушили 24год. при температурі навколишнього середовища). Сполуку, запропоновану в даному винаході (1, 3 й 10мг/кг) (у вигляді підходящої солі) або розріджувач (15% ДМСО у фізіологічному розчині, 1мл/кг) вводили через катетер яремної вени за 5хв. до A-V шунтування. Проби крові (1мл) брали безпосередньо перед дозуванням і наприкінці A-V шунтування для вимірювання агрегації тромбоцитів *ex vivo* і визначення вмісту в плазмі сполуки, запропонованої в даному винаході.

Результати:

При дослідженні за допомогою даного аналізу сполуки, запропоновані в даному винаході, показали свою здатність залежним від дози чином інгібувати агрегацію тромбоцитів й утворення тромбів у моделі A-V шунта щурів. Інгібування й агрегації тромбоцитів й утворення тромбів були симбатні змінам концентрації лікарського препарату в плазмі. Таким чином, інгібування утворення тромбів корелює з інгібуванням агрегації тромбоцитів, викликану сполукою, запропонованою в даному винаході.

Приклад 7

Цей приклад ілюструє одержання типових фармацевтичних композицій, призначених для перорального введення, які містять сполуку, запропоновану в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль:

A. Інгредієнти	мас./мас. %
Сполука, запропонована у даному винаході	20,0%
Лактоза	79,5%
Стеарат магнію	0,5%.

Вказані вище інгредієнти змішують і дозують у капсули із твердого желатину, що містять по 100мг, одна капсула містить приблизно повну добову дозу.

В. Інгредієнти	мас/мас.%
Сполука, запропонована у даному винаході	20,0%
Стеарат магнію	0,9%
Крохмаль	8,6%
Лактоза	69,6%
ПВП (полівінілпіролідон)	0,9%.

Вказані вище інгредієнти за винятком стеарату магнію об'єднують і гранулюють із використанням води як гранулювальної рідини. Потім композицію сушать, змішують зі стеаратом магнію й формують у таблетки на підходящій таблетувальній машині.

С. Інгредієнти	
Сполука, запропонована у даному винаході	0,1г
Пропіленгліколь	20,0г
Поліетиленгліколь 400	20,0г
Полісорбат 80	1,0г
Вода	до 100мл.

Сполуку, запропоновану в даному винаході, розчиняють у пропіленгліколі, поліетиленгліколі 400 і полісорбаті 80. Потім при перемішуванні додають достатню кількість води й одержують 100мл розчину, який фільтрують і розливають у флакони.

Д. Інгредієнти	мас/мас.%
Сполука, запропонована у даному винаході	20,0%
Арахісова олія	78,0%
Span 60	2,0%.

Вказані вище інгредієнти розплавляють, змішують і поміщають у капсули з м'якого желатину.

Е. Інгредієнти	мас/мас.%
Сполука, запропонована у даному винаході	1,0%
Метил- або карбоксиметилцелюлоза	2,0%
0,9% сольовий розчин	до 100мл.

Сполуку, запропоновану в даному винаході, розчиняють у розчині целюлоза/сольовий розчин, фільтрують і розливають у флакони для застосування.

ПРИКЛАД 8

Цей приклад ілюструє одержання типової фармацевтичної композиції, призначеної для парентерального введення, яка містить сполуку, запропоновану в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль:

Інгредієнти	
Сполука, запропонована у даному винаході	0,02г
Пропіленгліколь	20,0г
Поліетиленгліколь 400	20,0г
Полісорбат 80	1,0г
0,9% сольовий розчин	до 100мл.

Сполуку, запропоновану в даному винаході, розчиняють у пропіленгліколі, поліетиленгліколі 400 і полісорбаті 80. Потім при перемішуванні додають достатню кількість 0,9% сольового розчину й одержують 100мл розчину для внутріш-

ньовенного введення, який фільтрують через мембранний фільтр 0,2мкм й упаковують у стерильних умовах.

Приклад 9

Цей приклад ілюструє одержання типової фармацевтичної композиції у вигляді супозиторію, який містить сполуку, запропоновану в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль:

Інгредієнти	мас/мас.%
Сполука, запропонована у даному винаході	1,0%
Поліетиленгліколь 1000	74,5%
Поліетиленгліколь 4000	24,5%.

Інгредієнти сплавляють один з одним і змішують на паровій бані й виливають у форми, які вміщують повну масу, що дорівнює 2,5г.

Приклад 10

Цей приклад ілюструє одержання типової фармацевтичної композиції, призначеної для вдихання, яка містить сполуку, запропоновану в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль:

Інгредієнти	мас/мас.%
Мікроподрібнена сполука, запропонована у даному винаході	1,0%
Мікроподрібнена лактоза	99,0%.

Інгредієнти розмелюють, змішують й упаковують у порошоквдувач, обладнаний дозувальною помпою.

Приклад 11

Цей приклад ілюструє одержання типової фармацевтичної композиції, призначеної для розпилення, яка містить сполуку, запропоновану в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль:

Інгредієнти	мас/мас.%
Сполука, запропонована у даному винаході	0,005%
Вода	89,995%
Етанол	10,000%.

Сполуку, запропоновану в даному винаході, розчиняють в етанолі й змішують із водою. Потім композицію упаковують у розпилювальний пристрій, обладнаний дозувальною помпою.

Приклад 12

Цей приклад ілюструє одержання типової фармацевтичної композиції у вигляді аерозолі, який містить сполуку, запропоновану в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль:

Інгредієнти	мас/мас.%
Сполука, запропонована у даному винаході 0,10%	
Пропел ент 11/12	98,90%
Олеїнова кислота	1,00%.

Сполуку, запропоновану в даному винаході диспергують в олеїновій кислоті й пропелентах. Отриману суміш потім виливають в аерозольний балончик, обладнаний дозувальним клапаном.

Хоча даний винахід описаний за допомогою конкретних варіантів його виконання, фахівці в даній галузі техніки повинні розуміти, що можуть бути внесені різні зміни й еквіваленти можуть бути замінені без відхилення від суті й обсягу

даного винаходу. Крім того, для урахування конкретної ситуації, матеріалу, складу композиції, способу, стадії або стадій способу, багато змін

можуть бути внесені в об'єкт, суть й обсяг даного винаходу. Мається на увазі, що всі такі зміни входять в обсяг доданої формули винаходу.