Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 05-67344

54. **TÍTULO** Compuesto de 2- Aminocarbonil - Quinolina como Antagonistas del receptor de Disofato de Adenosina en plaquetas

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/4709 A61P 9/10. A61P 7/02

71. **SOLICITANTE** Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO Berlin - Alemania

74. **APODERADO** Gustavo Hallmann Restrepo

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Julio 8 - 2005

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05057311 00000000
Fecha (mm/dd/aaaa): 2005-07-06 13:50:27 Folios: 546
Tramite : 911 PCT-ENTRADA 4/9 FASE NACI 911 PRESENTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS SOLICITUDES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 11-07-05

① **SOLICITUD DE :**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capitulo I. ☒ Capitulo II.

SOLICITANTE (71)	Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Dirección: Müllerstrasse 178 13342 Berlin, Alemania Nacionalidad o Domicilio: Berlin, Alemania Lugar de Constitución: Alemania Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO Dirección Cra. 11ª No. 94-76 – Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2.878.023 TP 5903
④ **INVENTOR (ES) (72)**	Nombre: BRYANT Judi Dirección 318 Via Recodo, Nacionalidad o Domicilio: Mill Valley, CA 94941 Estados Unidos	

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/039079 Fecha Diciembre 9 de 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/052366 A1 Fecha Junio 24 de 2004

⑥ **Titulo (54)** COMPUESTOS DE 2-AMINOCARBONIL-QUINOLINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE DIFOSFATO DE ADENOSINA EN PLAQUETAS.

⑦ **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/4709 A61P9/10 · A61P7/02

PRIORIDAD:	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Estados Unidos	Diciembre 11,2002	60/432,792

Comprobante de pago No. 05 - 50.319 **Fecha** Julio 7 de 2005

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

ANEXOS

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [X] Documento que acredita existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros Reporte de Búsqueda Internacional

(11) FIGURA CARACTERISTICA

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

Nombre	Dirección	Domicilio
BUCKMAN Brad	2042 Leimert Blvd.,	Oakland, CA 94602 Estados Unidos
ISLAM Imadul	165 Caprice Circle,	Hercules, CA 94547 Estados Unidos
MOHAN Raju	3125 Caminito Ricardo,	Encinitas, CA 92024 Estados Unidos
MORRISSEY Michael	129 Alta Vista Way,	Danville, CA 94506 Estados Unidos
WEI Guo Ping	326 Langton Court,	San Ramon, CA 94583 Estados Unidos
XU Wei	327 Glasgow Circle,	Danville, CA 94526 Estados Unidos
YUAN Shendong	3400 Richmond Parkway,	Apt. #1409, Richmond, CA 94806 Estados Unidos

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Copia formulario PCT/301 correspondiente a la notificación de recibo de la copia de archivo.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

Copia de la solicitud de cambio de dirección de un inventor.

Copia del formulario PCT/IB/306 correspondiente a la notificación del registro de un cambio.

Copia de la carta de Berlex a la Oficina Internacional de la OMPI solicitando fecha exacta de republicación de la solicitud, que había sido publicada sin las hojas No. 13, 31 y 33.

Copia de carta de la OMPI informando que la solicitud será republicada el 23 de junio de 2005.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05/06/344 00000000 Folios: 586
Fecha (AAAA): 2005-07-06 15:50:27
Tramite : 911 VC1-PATENT 379 FASE UNICA 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVOS COMERCIOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 50,319
FECHA : JULIO 7 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41523038	06/07/2005	952,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

Ref. 57 211

RESPONSABLE : _____

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Berlín, 23 de Agosto de 1999 No. 05/99

El suscrito **ENCARGADO DE LAS FUNCIONES CONSULARES DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BERLIN**, República Federal de Alemania

CERTIFICA:

1. Que el señor **GETFERDT**, quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones del Presidente Encargado del Tribunal Regional de Berlín, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

2. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía **SCHERING AG** domiciliada en Berlín, República Federal de Alemania, existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país.

3. Que los señores **UWE HARTMANN y WALTER KLOSE** quienes firmaron el poder que precede, están autorizados para representarla en este acto y otorgar el certificado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA BERLIN

GERMAN NEIRA
Encargado de las Funciones Consulares

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES (107,00 U$)

Distrito Judicial de Berlín Cámara del Círculo de Berlín ... 2005 GILBERTO CASTRO CASTRO NOTARIO CUARTO

Tauentzienstr. 15, 10789 Berlin
TEL 030-214 751 63 - 030-214 751 64 - FAX 030-214 751 03

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

322052 Nelva

1999 OCT 14 P 12:47

CRISERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

acting on behalf of and representing

Company's name

domiciled in

Company's domicile

hereby appoint/s.

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with comercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorise him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all' other' necessary 'legal' facuulties, 'and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in .....

On this day of 19

Yo(nosotros)

Dr. Uwe Hartmann y Dr. Walter Klose

obrando a nombre y representación de

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

con domicilio en

Müllerstr. 178

D-13353 Berlin / Germany

nombro(amos) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o

LUIS PATIÑO LEYVA

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en

Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en

el da de 19

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

ppa. ppa.

Signature(s)
Firma(s)

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Corporation
Company's of

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

in accordance with the laws of

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de de 19



Die vorstehenden, heute vor mir gefertigten Unterschriften der mir persönlich bekannten Prokuristen,

1. Dr. Uwe Hartmann,
2. Dr. Walter Klose,

- beide geschäftsansässig in 13353 Berlin, Müllerstraße 178 -,

beglaubige ich hiermit.

Zugleich bescheinige ich aufgrund des mir vorliegenden beglaubigten Handelsregisterauszuges zum Aktenzeichen 93 HRB 283 des Amtsgerichts Berlin-Charlottenburg vom 17. Juni 1999, daß die vorgenannten Herren als Prokuristen gemeinsam zur Vertretung der Schering Aktiengesellschaft, Berlin, berechtigt sind.

Ich habe den Beteiligten das Mitwirkungsverbot des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine meine Mitwirkung an der Amtshandlung ausschließende Vorbefassung vorliege, wurde von den Beteiligten vereint.

Berlin, den 11. August 1999
Urkundenrolle-Nr. 656/1999

Notarin

Kostenrechnung
§§ 141, 154 KostO
Geschäftswert: 20.000,00 DM

Beglaubigungsgebühr	§ 45 I	25,00 DM
Wegegebühr	§ 58	25,00 DM
Gebühr für Vertretungsbescheinigung	§ 150	25,00 DM
16 % Mehrwertsteuer		12,00 DM
		87,00 DM

Notarin

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO
QUARTO

Die Echtheit vorstehender Unterschrift der Notarin

Elisabeth Q u a c k

in Berlin und die Echtheit des beigedrückten Dienstsiegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß die Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Berlin, den 17. August 1999

Der Präsident des Landgerichts
Im Auftrage

(G e t f e r d t)
Richterin am Landgericht

9101 E-F. 2233/99
Gebühr: 25,00 DM
gezahlt
Berlin, den 17. August 1999

Justizamtsinspektorin

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Berlin, 23 Agosto 1999 No. 357/99
El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA:
Que B. Getferdt que autoriza el presente documento ejerce legalmente en la fecha allí expresado las funciones Encargada del Presidente del Tribunal Regional de Berlín y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA · BERLIN

PAGO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

GILBERTO CASTROCASTRO NOTARIO CUARTO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

322057

Germán Vera

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD SOBRE EL TEXTO

1997 OCT 14 P 2:47

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

El Notario Quinto del Círculo de Bogotá D.C. hace constar que esta copia coincide con la que tuvo a la vista y para los efectos del artículo 79 del Decreto 960 de 1970 la autentica.

22 OCT 1997

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

Traducción oficial del alemán de la notarización (Registro Notarial No. 656/1999) y de la legalización de firmas correspondientes al poder de la compañía SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT domiciliada D-13353 Berlín, República Federal de Alemania.

Por medio de este documento autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, ejecutadas en presencia mía el día de hoy por los Apoderados

1. Dr. Uwe Hartmann,
2. Dr. Walter Klose,

ambos con domicilio de negocios en Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, y conocidos personalmente por la suscrita Notaria.

Al mismo tiempo, con base en el extracto autenticado del Registro Comercial HRB 283 Acta 93 del Juzgado Municipal de Berlín- Charlottenburg fechado el 17 de Junio de 1999, certifico que los mencionados Señores en su calidad de Apoderados están autorizados para representar conjuntamente a la compañía Schering Aktiengesellschaft domiciliada en Berlín.

Yo les expliqué a los involucrados las prohibición de co-participación descrita en el Artículo 3 Inciso 1 Numeral 7 de la Ley de Certificaciones Notariales. Ellos contestaron negativamente mi pregunta acerca de si existía una prohibición que excluyera mi co-participación en este acto oficial.

Berlín, Agosto 11 de 1999
Registro Notarial No. 656/1999

Elisabeth Quack, Notaria en Berlín

(Firma y Sello Oficial)

----------(continúa en la 2ª página)----------

Nota de gastos:

Artículos 141, 154 Disposición de Impuestos

Valor del negocio: 20.000,-- DM

Derechos por autenticación Artículo 45I	25,00 DM
Derechos por concepto de porte Artículo 58	25,00 DM
Derechos por Cert. de Representación Art. 150	25,00 DM
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	12,00 DM
Total:	87,00 DM

Elisabeth Quack, Notaria (firma)

Se confirma la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece a la Notaria Elisabeth Quack en Berlín, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma. Al mismo tiempo, se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Berlín, 17 de Agosto de 1999

Getferdt, Representante del Presidente Tribunal Regional

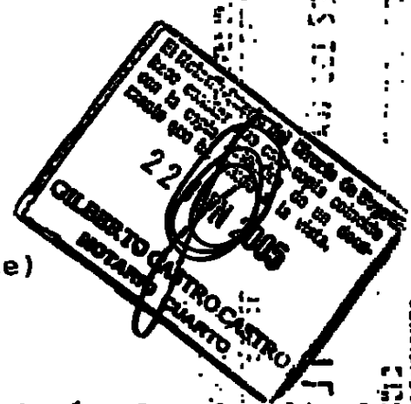
(Firma y Sello Oficial)

910 E-F. 2233/99

Impuesto: 25,00 DM pagado

Berlín, 17 de Agosto de 1999

La inspectora de Impuestos (firma ilegible)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 322052 y bajo el No. 322053 el 14 de Octubre de 1999 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 8439 Mainz

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

323211

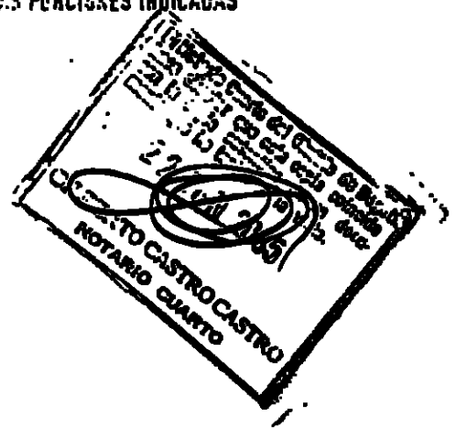
ADOLF WATZKE

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 20 8

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.



57211
//

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
24 June 2004 (24.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/052366 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/4709, C07D 215/22, 413/12, 417/12, 409/12, 215/48, A61P 9/10, 7/02

(21) International Application Number:
PCT/US2003/039079

(22) International Filing Date: 9 December 2003 (09.12.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/432,792 11 December 2002 (11.12.2002) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BRYANT, Judi [US/US]; 318 Via Recodo, Mill Valley, CA 94941 (US). BUCKMAN, Brad [US/US]; 2042 Leimert Blvd., Oakland, CA 94602 (US). ISLAM, Imadul [US/US]; 165 Caprice Circle, Hercules, CA 94547 (US). MOHAN, Raju [US/US]; 3125 Caminito Ricardo, Encinitas, CA 92024 (US). MORRISSEY, Michael [US/US]; 129 Alta Vista Way, Danville, CA 94506 (US). WEI, Guo, Ping [US/US]; 326 Langton Court, San Ramon, CA 94583 (US). XU, Wei [CN/US]; 327 Glasgow Circle, Danville, CA 94526 (US). YUAN, Shendong [CN/US]; 3400 Richmond Parkway, Apt. #1409, Richmond, CA 94806 (US).

(74) Agent: HERMENAU, Ronald, S.; Berlex Biosciences, 2600 Hilltop Drive, P.O. Box 4099, Richmond, CA 94804 (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

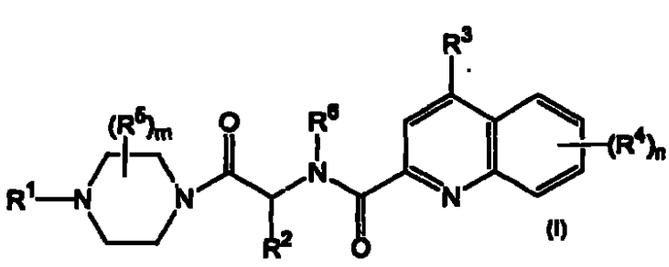
(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

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

WO 2004/052366 A1

(54) Title: 2-AMINOCARBONYL-QUINOLINE COMPOUNDS AS PLATELET ADENOSINE DIPHOSPHATE RECEPTOR ANTAGONISTS



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I), where m, n, R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are described herein, are useful as inhibitors of platelet adenosine diphosphate. Pharmaceutical compositions containing these compounds, methods of using these compounds as antithrombotic agents and processes for synthesizing these compounds are also described herein.

2 - AMINOCARBONYL - QUINOLINE COMPOUNDS AS PLATELET ADENOSINE DIPHOSPHATE RECEPTOR ANTAGONISTS

This application claims priority to U.S. Provisional Application Serial No. 60/432,792 filed December 11, 2002 the entirety of which is incorporated herein by reference.

Field of the Invention

The invention relates to quinoline derivatives, their use as platelet adenosine diphosphate receptor antagonists, compositions containing them and processes for their preparation.

Background of the Invention

Platelets interact with the coagulation and fibrinolysis systems in the maintenance of hemostasis and in the pathogenesis of thrombosis and thromboembolism. Platelets rapidly adhere to damaged vascular tissue, and release a variety of prothrombotic, chemotactic, and mitogenic factors, aimed at prompting hemostasis and wound healing. Platelets also play an important role in arterial thrombosis, a common cause of death and disability in patients with cardiovascular disease. Platelet inhibitors have been successfully used for secondary prevention of arterial thrombosis in patients with coronary, cerebral, and peripheral vascular disease.

Platelets adhere to exposed subendothelium after vessel wall injury by binding to von Willebrand factor (vWf) and collagen. This induces platelets to change shape from a disc shape to a round form with pseudopodia, which enforces platelet adhesion and aggregation. The final common pathway for platelet aggregation is the activation of the fibrinogen receptor (GPIIb-IIIa). As a result, dimeric fibrinogen molecules present in plasma can bind and link platelets together to form aggregates.

Activated platelets secrete their granule contents, many of which act directly on blood cells, including platelets themselves, and endothelium. Platelets contain several kinds of secretory granules. The dense-granules contain adenosine diphosphate ("ADP"), adenosine triphosphate ("ATP") and serotonin. The α-granules contain several platelet-specific proteins (platelet factor 4 and β-thromboglobulin), growth factors (PDGF, TGF-β, EGF and ECGF) and coagulation factors (fibrinogen, Factor V and vWf). Platelets also secrete biologically active arachidonic acid products. Well known is TxA_2 which is inhibited by aspirin through irreversible inactivation of the cyclooxygenase producing TxA_2.

Many stimuli, such as thrombin, collagen, ADP and thromboxane A2 (TxA_2), activate platelets by binding to their cell surface receptors. Most of these receptors are G-protein-coupled-receptors. Activation of G-proteins has been shown to be an essential event in platelet activation. For example, platelets from Gq-/- mice do not aggregate in response to

thrombin, collagen, ADP or TxA_2 (Offermans, S. *et al.*, *Nature* (1998), Vol. 389, No. 11, pp. 183-185). Many down-stream signaling events have been elucidated, including activation of phospholipase-C (PLC) and protein kinase C, increase in intracellular calcium concentration, decrease in cAMP level and tyrosine phosphorylation.

ADP plays a pivotal role in platelet activation. ADP not only causes primary aggregation of platelets but is also responsible for the secondary aggregation following activation by other agonists such as thrombin and collagen. Contained at very high concentrations in the platelet dense-granules, ADP is released when platelets are activated to reinforce platelet aggregation.

ADP-induced platelet activation plays an important role in maintaining normal hemostasis. Several congenital bleeding disorders have been linked to the decreased number of platelet ADP receptors and deficiency of ADP-induced platelet aggregation. Patients having "storage pool disease", which is due to defects in the storage of nucleotides and/or their secretion from the platelet dense-granules, have impaired platelet aggregation in response to collagen and other stimuli due to the absence of the amplification effects by ADP.

ADP-induced platelet activation also plays a key role in the initiation and propagation of thrombosis. Administration of ADP has been shown to induce thrombus formation in rat and mice mesenteric venules. In contrast, ADP-removing enzymes have been shown to dramatically reduce platelet deposition on collagen and to inhibit laser-induced thrombosis in rat mesenteric arterioles and venules, supporting the theory that ADP plays a role in mediating platelet recruitment in thrombus formation. Several ADP-induced early signaling events in platelets have been described. These include a transient rise in free cytoplasmic calcium, an inhibition of adenylate cyclase through activation of G_{i2}, an increase in cytosolic pH by activating the Na+/H+-exchange, and exposure of the platelet binding sites for fibrinogen independent of protein kinase C. While these signaling events collectively contribute to platelet aggregation, the specific role of each remains the subject of on-going investigations.

The current model of ADP-induced platelet activation involves two G-protein coupled purinergic receptors, one of which is coupled to the activation of the phospholipase-C pathway ($P2Y_1$) and the other is coupled to the inhibition of adenylate cyclase ($P2Y_{AC}$). $P2Y_{AC}$ is the best target for a platelet ADP receptor antagonist for several reasons. First, $P2Y_{AC}$ is predominately platelet specific. Secondly, it is required for ADP-induced aggregation. Thirdly, it plays an important role in sustaining thrombin or collagen-induced aggregation. Finally, it is the molecular target for anti-aggregatory drugs such as Clopidogrel and Ticlopidine. Both of these drugs have been shown to be efficacious in various thrombosis models. However, Clopidogrel has been shown to be an irreversible inhibitor of platelet aggregation with a slow onset of action. Similarly, the ATP analogues, AR-C67085 and AR-C69931MX, which are

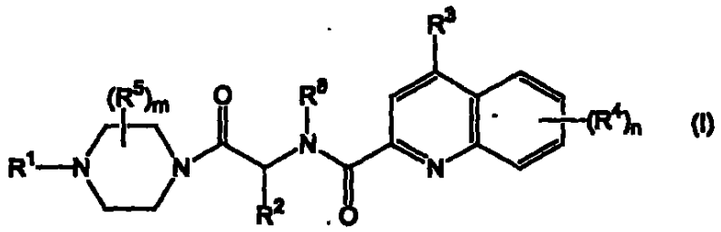
potent antagonists for ADP-induced platelet aggregation, have also been shown to be effective in thrombosis models and are currently under clinical investigation. All these findings indicate that ADP is a critical mediator of arterial thrombus formation and hence an excellent target for antithrombotic intervention.

When the properties of current oral platelet inhibitors, such as aspirin, Clopidogrel and Ticlopidine are compared, it becomes clear that, while relatively safe, current oral platelet inhibitors are only modestly effective in preventing thrombotic complications in patients with underlying vascular disease. It is clear that there is a need in this field for a potent, selective, reversible, orally active platelet ADP receptor ($P2Y_{AC}$) inhibitor.

SUMMARY OF THE INVENTION

The compounds of the invention are antagonists of the platelet ADP receptor, $P2Y_{AC}$, and are therefore useful in treating disease-states characterized by thrombotic activity and in so doing are useful as antithrombotic agents in the treatment and prevention of thrombosis.

Accordingly, in one aspect, the invention is directed to compounds selected from the group consisting of the following formula (I):



(I)

wherein:

m and n are independently 1 to 4;

R^1 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, aryloxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylaminocarbonyl, or heterocyclylcarbonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, haloalkylsulfonylaminoalkyl, carboxyalkylthioalkyl, alkoxycarbonylalkylthioalkyl, carboxyalkyl, (carboxy)(hydroxy)alkyl, carboxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, carboxyalkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aralkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkylaminocarbonylalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, (carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, or heterocyclylalkyl;

R^3 is aryl or aryloxy each independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

or R^3 is aralkyl or aralkoxy, wherein the alkyl radical in the aralkyl or aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the aryl radical in the aralkyl or aralkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

each R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

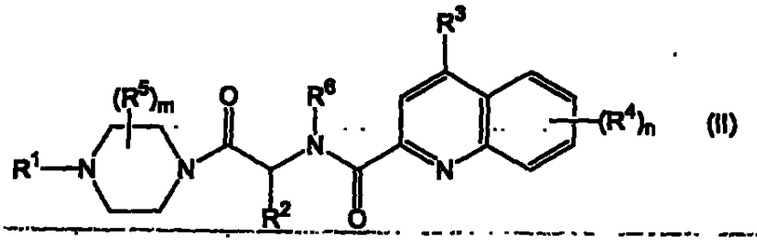
each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of individual stereoisomers, or a racemic mixture;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect, this invention is compounds selected from the group consisting of the following formula (II):



(II)

wherein:

m and n are independently 1 to 4;

R^1 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, aryloxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylaminocarbonyl, or heterocyclylcarbonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, haloalkylsulfonylaminoalkyl, carboxyalkylthioalkyl, alkoxycarbonylalkylthioalkyl, carboxyalkyl, (carboxy)(hydroxy)alkyl, carboxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, carboxyalkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aralkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkylaminocarbonylalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, (carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, or heterocyclylalkyl;

R^3 is heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

or R^3 is heteroarylalkoxy, wherein the alkoxy radical in the heteroarylalkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the heteroaryl radical in the heteroarylalkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

each R^8 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

~~R^9 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;~~

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of individual stereoisomers, or a racemic mixture;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect, this invention is directed to pharmaceutical compositions useful in treating a mammal having a disease-state characterized by thrombotic activity, which composition comprises a pharmaceutically acceptable excipient and a compound of formula (I) or a compound of formula (II) as defined above.

In another aspect, this invention is directed to methods of treating disease-states characterized by thrombotic activity, which methods comprise administering to a mammal having a disease-state characterized by thrombotic activity a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or formula (II) as defined above.

Detailed Description of the Invention

Definitions

As used in the specification and appended claims, unless specified to the contrary, the following terms have the meaning indicated:

"Alkyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms, containing no unsaturation, having from one to eight carbon atoms, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond, *e.g.*, methyl, ethyl, *n*-propyl, 1-methylethyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, *n*-pentyl, 1,1-dimethylethyl (*t*-butyl), and the like. Unless stated otherwise specifically in the specification, it is understood that for radicals, as defined below, that contain a substituted alkyl group that the substitution can occur on any carbon of the alkyl group.

"Alkylene chain" refers to a straight or branched divalent hydrocarbon chain consisting solely of carbon and hydrogen, containing no unsaturation and having from one to eight carbon atoms, e.g., methylene, ethylene, propylene, n-butylene, and the like.

"Alkylcarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, acetyl, ethylcarbonyl, *n*-propylcarbonyl, and the like.

"Alkylcarbonylamino" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, acetylamino, ethylcarbonylamino, *n*-propylcarbonylamino, and the like.

"Alkylthio" refers to a radical of the formula $-S-R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methylthio, ethylthio, *n*-propylthio, and the like.

"Alkylsulfonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-S(O)_2-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methylsulfonylmethyl, 2-methylsulfonylethyl, 2-ethylsulfonylpropyl, and the like.

"Alkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, 1-methylethoxy (*iso*-propoxy), *n*-butoxy, *n*-pentoxy, 1,1-dimethylethoxy (*t*-butoxy), and the like.

"Alkoxycarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)OR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*-propoxycarbonyl, and the like.

"Alkoxycarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonylmethyl, (1,1-dimethylethoxy)carbonylmethyl, 2-(methoxycarbonyl)ethyl, and the like.

"Alkoxycarbonylaminocarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-N(H)-C(O)OR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonylaminocarbonyl, ethoxycarbonylaminocarbonyl, *n*-propoxycarbonylaminocarbonyl, and the like.

"Alkoxyalkoxyalkylcarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-R_a-O-R_a-O-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, 2-(ethoxy)ethoxymethylcarbonyl, 3-(2-(*n*-butoxy)ethoxy)propylcarbonyl, and the like.

"Alkoxycarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonylmethyl, 2-(ethoxycarbonyl)ethyl, 2-(methoxycarbonyl)propyl, and the like.

"Alkoxycarbonylalkoxy" refers to a radical of the formula $-O-R_a-C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonylmethoxy, 2-(ethoxycarbonyl)ethoxy, 2-(methoxycarbonyl)propoxy, and the like.

"Alkoxycarbonylalkylcarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-R_a-C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonylmethylcarbonyl, 2-(ethoxycarbonyl)ethylcarbonyl, 2-(methoxycarbonyl)propylcarbonyl, and the like.

"Alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)-N(H)-R_a-C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonylmethyl, 2-(ethoxycarbonyl)ethylaminocarbonylmethyl, 2-(2-(methoxycarbonyl)propylaminocarbonyl)propyl, and the like.

"Alkoxycarbonylalkylthioalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-S-R_a-C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonylmethylthiomethyl, 2-(ethoxycarbonyl)ethylthiomethyl, 2-(2-(methoxycarbonyl)propylthio)propyl, and the like.

"Alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)-O-R_a-C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonylmethoxy, 2-(ethoxycarbonyl)ethoxycarbonylmethyl, 3-(2-(methoxycarbonyl)propoxycarbonyl)propyl, and the like.

"(Alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)-N(R_a)-R_a-C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, (methoxycarbonylmethyl)(methyl)aminocarbonylmethyl, 2-((ethoxycarbonylmethyl)(methyl)aminocarbonyl)ethyl, and the like.

"Amino" refers to the $-NH_2$ radical.

"Aminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-NH_2$, *e.g.*, aminomethyl, 2-aminomethyl, 2-aminopropyl, and the like.

"Aminocarbonyl" refers to the $-C(O)NH_2$ radical.

"Aminocarbonylalkoxy" refers to a radical of the formula $-O-R_a-C(O)NH_2$, *e.g.*, aminocarbonylmethoxy, 2-(aminocarbonyl)ethoxy, 2-(aminocarbonyl)propoxy, and the like.

"Aminocarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)NH_2$, *e.g.*, aminocarbonylmethyl, 2-(aminocarbonyl)ethyl, 2-(aminocarbonyl)propyl, and the like.

"Aryl" refers to a phenyl or naphthyl radical. Unless stated otherwise specifically in the specification, the term "aryl" or the prefix "ar-" (such as in "aralkyl") is meant to include aryl radicals optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^8$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, wherein each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl, each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain, and each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl as defined herein.

"Aralkyl" refers to a radical of the formula $-R_aR_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above, substituted by R_b, an aryl radical, as defined above, *e.g.*, benzyl. The R_a radical may be optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^8$, wherein each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl, each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain, and each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl as defined herein. The R_b radical may be optionally substituted one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^8$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, wherein each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl, each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain, and each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl as defined herein.

"Aryloxy" refers to a radical of the formula $-OR_b$ where R_b is an optionally substituted aryl radical as defined above, *e.g.*, phenoxy.

"Arylcarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-R_b$ where R_b is an optionally substituted aryl radical as defined above, *e.g.*, phenylcarbonyl, (4-acetylaminophenyl)carbonyl,

(2-methoxyphenyl)carbonyl, and the like. For R^1, preferred arylcarbonyl radicals are those radicals wherein the R_b group is optionally substituted by by one or more subetituents . independently selected from the group consisting of acetylamino, carboxy, aminocarbonyl, alkoxycarbonyl, haloalkoxy, alkoxy, and alkyl.

"Aryloxycarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)OR_b$ where R_b is an optionally substituted aryl radical as defined above, *e.g.*, phenoxycarbonyl.

"Aryloxyalkylcarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)OR_bR_a$ where R_a is an alkyl radical, as defined above, substituted by R_b, an optionally substituted aryl radical, as defined above, *e.g.*, phenoxymethylcarbonyl, (2-phenoxyethyl)carbonyl, and the like.

"Aralkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_a$ where R_a is an optionally substituted aralkyl radical as defined above, *e.g.*, benzyloxy, 3-phenylpropoxy, and the like.

"Aralkoxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-OR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_a is an optionally substituted aralkyl radical as defined above, *e.g.*, benzyloxymethyl, 2-(benzyloxy)ethyl, 2-(benzyloxy)propyl, and the like.

"Aralkoxycarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)OR_a$ where R_a is an optionally substituted aralkyl radical as defined above, *e.g.*, benzyloxycarbonyl, and the like.

"Aralkoxycarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)OR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_a is an optionally substituted aralkyl radical as defined above, *e.g.*, benzyloxycarbonylmethyl, 2-(benzyloxycarbonyl)ethyl, 3-((naphthalan-2-yl)oxy)carbonyl)propyl, and the like.

"Aralkoxycarbonylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)-C(O)OR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_a is an optionally substituted aralkyl radical as defined above, *e.g.*, benzyloxycarbonylaminomethyl, 2-(benzyloxycarbonylamino)ethyl, 2-(benzyloxycarbonylamino)propyl, and the like.

"Carboxy" refers to the $-C(O)OH$ radical.

"Carboxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)OH$, where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, carboxymethyl, 2-carboxyethyl, 2-carboxypropyl and the like.

"Carboxyalkoxy" refers to a radical of the formula $-O-R_a-C(O)OH$, where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, carboxymethoxy, 2-carboxyethoxy, 2-carboxypropoxy, and the like.

"Carboxyalkylcarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-R_a-C(O)OH$, where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, 2-carboxyethylcarbonyl, carboxymethylcarbonyl, 3-carboxypropylcarbonyl, and the like.

"Carboxyalkylamino" refers to a radical of the formula $-N(H)-R_a-C(O)OH$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, carboxymethylamino, 2-carboxyethylamino, 3-carboxypropylamino, and the like.

"Carboxyalkylaminocarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)-N(H)-R_a-C(O)OH$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, carboxymethylaminocarbonylmethyl, 2-(carboxymethylaminocarbonyl)ethyl, 2-(2-carboxyethyl)aminocarbonyl)ethyl, 3-(2-carboxyethyl)aminocarbonyl)butyl, and the like.

"Carboxyalkylthioalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-S-R_a-C(O)OH$ were each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, carboxymethylthiomethyl, (1-carboxyethyl)thiomethyl, 2-((1-carboxypropyl)thio)ethyl, and the like.

"Carboxyalkoxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-O-R_a-C(O)OH$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, 2-(carboxymethoxy)ethyl, (2-carboxyethoxy)methyl, 3-(2-carboxypropoxy)propyl, and the like.

"Carboxyalkoxycarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)-O-R_a-C(O)OH$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, carboxymethoxycarbonylmethyl, 2-(carboxymethoxycarbonyl)ethyl, 2-((2-carboxyethoxy)carbonyl)propyl, and the like.

"Cycloalkyl" refers to a stable 3- to 10-membered monocyclic or bicyclic radical which is saturated, and which consist solely of carbon and hydrogen atoms, *e.g.*, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclobutyl, cyclohexyl, decalinyl and the like. Unless otherwise stated specifically in the specification, the term "cycloalkyl" is meant to include cycloalkyl radicals which are optionally substituted one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, wherein each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl, each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain, and each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl as defined herein.

"Cycloalkylcarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-R_c$ where R_c is a cycloalkyl radical as defined above, *e.g.*, cyclobutylcarbonyl, cyclopropylcarbonyl, and the like. For R^1, a preferred cycloalkylcarbonyl radical is that radical wherein the R_c group is optionally substituted by a phenyl group.

"(Carboxy)(hydroxy)alkyl" refers to a radical of the formula $-R_a(OH)-C(O)OH$ wherein R_a is an alkyl radical defined above substituted by an hydroxy radical and a carboxy radical, as defined herein, *e.g.*, 1-carboxy-3-hydroxypropyl, 2-carboxy-4-hydroxybutyl, 1-carboxy-5-hydroxypent-2-yl, and the like.

"(Carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)-N(R_a)-R_a-C(O)OH$ wherein each R_a is independently an alkyl radical as defined above, and wherein the nitrogen atom is substituted by the R_a group and the $-R_a-C(O)OH$ group; *e.g.*, (carboxyethyl)(ethyl)aminocarbonylmethyl, 2-((2-carboxyethyl)(methyl)aminocarbonyl)ethyl, and the like.

"Cyano" refers to the -C≡N radical.

"Dialkylamino" refers to a radical of the formula $-N(R_a)-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical, *e.g.*, dimethylamino, diethylamino, methylethylamino, and the like.

"Dialkylaminocarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-N(R_a)-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical, *e.g.*, dimethylaminocarbonyl, diethylaminocarbonyl, methyl(ethyl)aminocarbonyl, and the like.

"Dialkylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(R_a)-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, dimethylaminomethyl, 2-(diethylamino)ethyl, 3-(methyl(ethyl)amino)propyl, and the like.

"Dialkylaminoalkoxy" refers to a radical of the formula $-O-R_a-N(R_a)-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, dimethylaminomethoxy, 2-(diethylamino)ethoxy, 3-(methyl(ethyl)amino)propoxy, and the like.

"Di(alkylcarbonyl)amino" refers to a radical of the formula $-N(C(O)-R_a)-C(O)-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, di(acetyl)amino, di(ethylcarbonyl)amino, and the like.

"Halo" refers to bromo, chloro, iodo or fluoro.

"Haloalkyl" refers to an alkyl radical, as defined above, that is substituted by one or more halo radicals, as defined above, *e.g.*, trifluoromethyl, difluoromethyl, trichloromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1-fluoromethyl-2-fluoroethyl, 3-bromo-2-fluoropropyl, 1-bromomethyl-2-bromoethyl, and the like.

"Haloalkylsulfonylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)-S(O)_2R_f$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_f is a haloalkyl radical as defined above, *e.g.*, 2-(trifluoromethoxysulfonylamino)ethyl, 3-(trifluoromethoxysulfonylamino)propyl, and the like.

"Haloalkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_f$ where R_f is an haloalkyl radical as defined above, *e.g.*, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trichloromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 1-fluoromethyl-2-fluoroethoxy, 3-bromo-2-fluoropropoxy, 1-bromomethyl-2-bromoethoxy, and the like.

"Haloalkenyloxy" refers to a radical of the formula $-OR_g$ where R_g is an haloalkenyl radical as defined above, as defined above, *e.g.*, 1,2-difluoroethenyloxy, 3-bromo-2-fluoroprop-1-enyloxy, 1,2-dibromoethenyloxy, and the like.

"Haloalkoxycarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)OR_f$ where R_f is an haloalkyl radical as defined above, *e.g.*, trifluoromethoxycarbonyl, difluoromethoxycarbonyl, trichloromethoxycarbonyl, 2,2,2-trifluoroethoxycarbonyl, 1-fluoromethyl-2-fluoroethoxycarbonyl, 3-bromo-2-fluoropropoxycarbonyl, 1-bromomethyl-2-bromoethoxycarbonyl, and the like.

"Hydroxy" refers to the -OH radical.

"Hydroxyalkyl" refers to a alkyl radical as defined above that is substituted by a hydroxy radical, *e.g.*, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 4-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, and the like.

"Heterocyclyl" refers to a stable 3- to 15-membered ring radical which consists of carbon atoms and from one to five heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur. For purposes of this invention, the heterocyclyl radical may be a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system, which may include fused or bridged ring systems; and the nitrogen, carbon or sulfur atoms in the heterocyclyl radical may be optionally oxidized; the nitrogen atom may be optionally quaternized; and the heterocyclyl radical may be aromatic or partially or fully saturated. The heterocyclyl radical may be attached to the main structure at any heteroatom or carbon atom which results in the creation of a stable compound. Examples of such heterocyclyl radicals include, but are not limited to, azepinyl, acridinyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, benzopyranyl, benzopyranonyl, benzofuranyl, benzofuranonyl, benzothienyl, carbazolyl, cinnolinyl, decahydroisoquinolyl, dioxolanyl, furanyl, furanonyl, isothiazolyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, isothiazolidinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, indanyl, indolizinyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, oxadiazolyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxoazepinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, oxiranyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, quinolinyl, quinuclidinyl, isoquinolinyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, tetrahydrofuryl, triazinyl, tetrahydropyranyl, thienyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxide, and thiamorpholinyl sulfone. Unless stated otherwise specifically in the specification, the term "heterocyclyl" is meant to include heterocyclyl radicals as defined above which are optionally substituted one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, wherein each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl, each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain, and each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl as defined herein.

"Heteroaryl" refers to a heterocyclyl radical as defined above wherein the heterocyclyl radical is partially or fully aromatic.

"Heterocyclylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-R_h$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_h is an heterocyclyl radical as defined above, *e.g.*, imidazol-3-ylmethyl, triazol-3-ylmethyl, 2-tetrazolylethyl, and the like. For R^2_1 preferred heterocyclylalkylradicals are

MISSING UPON TIME OF PUBLICATION

which are available in most public and university libraries, as well as through on-line databases (the American Chemical Society, Washington, D.C. may be contacted for more details). Chemicals that are known but not commercially available in catalogs may be prepared by custom chemical synthesis houses, where many of the standard chemical supply houses (e.g., those listed above) provide custom synthesis services.

"Prodrugs" is meant to indicate a compound that may be converted under physiological conditions or by solvolysis to a biologically active compound of the invention. Thus, the term "prodrug" refers to a metabolic precursor of a compound of the invention that is pharmaceutically acceptable. A prodrug may be inactive when administered to a subject in need thereof, but is converted in vivo to an active compound of the invention. Prodrugs are typically rapidly transformed in vivo to yield the parent compound of the invention, for example, by hydrolysis in blood. The prodrug compound often offers advantages of solubility, tissue compatibility or delayed release in a mammalian organism (see, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

A discussion of prodrugs is provided in Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated in full by reference herein.

The term "prodrug" is also meant to include any covalently bonded carriers which release the active compound of the invention in vivo when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs of a compound of the invention may be prepared by modifying functional groups present in the compound of the invention in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or in vivo, to the parent compound of the invention. Prodrugs include compounds of the invention wherein a hydroxy, amino or mercapto group is bonded to any group that, when the prodrug of the compound of the invention is administered to a mammalian subject, cleaves to form a free hydroxy, free amino or free mercapto group, respectively. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol and amine functional groups in the compounds of the invention and the like.

"Stable compound" and "stable structure" are meant to indicate a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

"Optional" or "optionally" means that the subsequently described event of circumstances may or may not occur, and that the description includes instances where said event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, "optionally substituted aryl" means that the aryl radical may or may not be substituted and that the description includes both substituted aryl radicals and aryl radicals having no substitution.

"Pharmaceutically acceptable salt" includes both acid and base addition salts.

"Pharmaceutically acceptable acid addition salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free bases, which are not biologically or otherwise undesirable, and which are formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, and organic acids such as acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, *p*-toluenesulfonic acid, salicylic acid, and the like.

"Pharmaceutically acceptable base addition salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free acids, which are not biologically or otherwise undesirable. These salts are prepared from addition of an inorganic base or an organic base to the free acid. Salts derived from inorganic bases include, but are not limited to, the sodium, potassium, lithium, ammonium, calcium, magnesium, iron, zinc, copper, manganese, aluminum salts and the like. Preferred inorganic salts are the ammonium, sodium, potassium, calcium, and magnesium salts. Salts derived from organic bases include, but are not limited to, salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion exchange resins, such as isopropylamine, trimethylamine, diethylamine, triethylamine, tripropylamine, ethanolamine, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, dicyclohexylamine, lysine, arginine, histidine, caffeine, procaine, hydrabamine, choline, betaine, ethylenediamine, glucosamine, methylglucamine, theobromine, purines, piperazine, piperidine, *N*-ethylpiperidine, polyamine resins and the like. Particularly preferred organic bases are isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexylamine, choline and caffeine.

"Therapeutically effective amount" refers to that amount of a compound of the invention which, when administered to a human in need thereof, is sufficient to effect treatment, as defined below, for a disease-state characterized by thrombotic activity. The amount of a compound of the invention which constitutes a "therapeutically effective amount" will vary depending on the compound, the condition and its severity, and the age of the human to be treated, but can be determined routinely by one of ordinary skill in the art having regard to his own knowledge and to this disclosure.

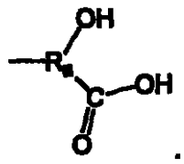
"Treating" or "treatment" as used herein covers the treatment of a disease-state in a mammal, preferably a human, which disease-stated is characterized by thrombotic activity, and includes:

(I) preventing the condition from occurring in a human, in particular, when such human is predisposed to the condition but has not yet been diagnosed as having it;

(II) inhibiting the condition, *i.e.*, arresting its development; or

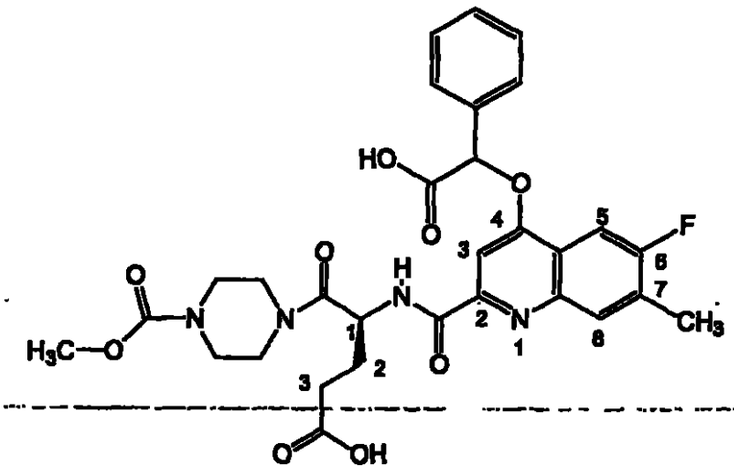
(iii) relieving the condition, *i.e.*, causing regression of the condition.

In the above definitions, the use of parentheses in a formula is used to conserve space. Accordingly, the use of parentheses in a formula indicates that the group enclosed within the parentheses is attached directly to the atom preceding the parenthesis. For example, the term "(carboxy)(hydroxy)alkyl" is defined as a radical of the formula $-R_a(OH)-C(O)OH$. This formula can be drawn as follows:



It will also be appreciated that certain compounds of the invention or pharmaceutically acceptable salts thereof, may exist in, and be isolated in, isomeric forms, including tautomeric forms, *cis*- or *trans*-isomers. In addition, certain compounds of the invention or pharmaceutically acceptable salts thereof may contain one or more asymmetric centers and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, such as (*R*)- or (*S*)-. The present invention is meant to include all such possible isomers, as well as their racemic and optically pure forms. Optically active (*R*)- and (*S*)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents by methods known to those of ordinary skill in the art, or resolved using conventional techniques. When the compounds described herein contain olefinic double bonds or other centers of geometric asymmetry, and unless specified otherwise, it is intended that the compounds include both E and Z geometric isomers.

The nomenclature used herein is a modified form of the I.U.P.A.C. nomenclature system wherein the compounds of the invention are named herein as derivatives of the quinoline moiety.



is named herein as 2-[1*S*-(4-(methoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline. Unless otherwise indicated, compound names are intended to include any single stereoisomer, enantiomer, racemate or mixtures thereof.

Utility of the Compounds of the Invention

The compounds of the invention act as reversible, selective antagonists of the platelet ADP receptor, $P2Y_{AC}$. Accordingly, the compounds are useful in treating disease-states which are characterized as having thrombotic activity. In particular, the compounds are useful as inhibitors of platelet activation, aggregation and degranulation, anti-thrombotic agents or in the treatment or prophylaxis of unstable angina, coronary angioplasty (PTCA), myocardial infarction, perithrombolysis, primary arterial thrombotic l complications of atherosclerosis such as thrombotic or embolic stroke, peripheral vascular disease, myocardial infarction with or without thrombolysis, arterial complications due to interventions in atherosclerotic disease such as angioplasty, endarterectomy, stent placement, coronary and other vascular graft surgery, thrombotic complications of surgical or mechanical damage such as tissue salvage following accidental or surgical trauma, reconstructive surgery including skin and muscle flaps, conditions with a diffuse thrombotic/platelet consumption component such as disseminated intravascular coagulation, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome, thrombotic complications of septicemia, adult respiratory distress syndrome, anti-phospholipid syndrome, heparin-induced thrombocytopaenia and pre-eclampsia/eclampsia, or venous thrombosis such as deep vein thrombosis, venoocclusive disease, hematological conditions such as myeloproliferative disease, including thrombocythemia; or in the prevention of mechanically-induced platelet activation *in vivo*, such as cardiopulmonary bypass (prevention of microthromboembolism), mechanically- induced platelet activation *in vitro*, such as use in the preservation of blood products, *e.g.* platelet concentrates, or shunt occlusion such as in renal dialysis and plasmapheresis, thrombosis secondary to vascular damage/inflammation such as vasculitis, arteritis, glomerulonephritis, inflammatory bowel disease and organ graft rejection, conditions such as migraine, Raynaud's phenomenon, atheromatous plaque formation/progression, vascular stenosis/restenosis and asthma, in which platelet-derived factors are implicated in the disease process.

The compounds of formula (I) are also useful as standard or reference compounds, for example, as a quality standard or control, in tests or assays involving the inhibition of the platelet ADP receptor, $P2Y_{AC}$. Such compounds may be provided in a commercial kit, for example, for use in pharmaceutical research involving the platelet ADP receptor, $P2Y_{AC}$. For example, a compound of formula (I) could be used as a reference in an assay to compare its

known activity to a compound with an unknown activity. This would ensure that the experimenter that the assay was being performed properly and provide a basis for comparison, especially if the test compound was a derivative of the reference compound. When developing new assays or protocols, compounds of formula (I) could be used to test their effectiveness.

Testing of the Compounds of the Invention

The ability of the compounds to inhibit the platelet adenosine diphosphate receptor known as the $P2Y_{AC}$ receptor, and its biological effects may be tested in a variety of *in vitro* , *ex vivo* and *in vivo* assays. For example, the ability of the compounds to bind to the $P2Y_{AC}$ receptor may be measured by methods similar to those described in Gachet, C. *et al.*, *Br. J. Haemotol.* (1995), Vol. 91, pp. 434-444 and Mills, D.C.B., *Thromb. Haemost.* (1996), Vol. 76, No. 6, pp. 835-856, and by the method described below in Example 4. The ability of the compounds to inhibit ADP-induced aggregation of platelets may be measured by methods similar to those described in R.G. Humphries, *Br. J. Pharm.* (1995), Vol. 115, pp. 1110-1116 and *Methods in Enzymology*, Vol. 169, p. 3 and by the method described below in Example 5. The ability of the compounds to inhibit thrombus formation *in vivo* or *ex vivo* may be measured by methods similar to those described in J.M. Herbert, *Cardiovasc. Drug Reviews* (1993), Vol. 11, No. 2, pp. 180-198 or J.D. Folts, *Circulation* (1976), Vol. 54, No. 3, p. 365, or by the methods described below in Example 6. The results of these assays clearly demonstrate that the compounds of the invention are functional antagonists of the platelet adenosine diphosphate receptor and are thereful useful in inhibiting platelet aggregation and thrombus formation.

Administration of the Compounds of the Invention

Administration of the compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts, in pure form or in an appropriate pharmaceutical composition, can be carried out via any of the accepted modes of administration or agents for serving similar utilities. Thus, administration can be, for example, orally, nasally, parenterally, topically, transdermally, or rectally, in the form of solid, semi-solid, lyophilized powder, or liquid dosage forms, such as for example, tablets, suppositories, pills, soft elastic and hard gelatin capsules, powders, solutions, suspensions, or aerosols, or the like, preferably in unit dosage forms suitable for simple administration of precise dosages. The compositions will include a conventional pharmaceutical carrier or excipient and a compound of the invention as the/an active agent, and, in addition, may include other medicinal agents, pharmaceutical agents, carriers, adjuvants, *etc.*

Generally, depending on the intended mode of administration, the pharmaceutically acceptable compositions will contain about 1% to about 99% by weight of a compound(s) of the

invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and 99% to 1% by weight of a suitable pharmaceutical excipient. Preferably, the composition will be about 5% to 75% by weight of a compound(s) of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with the rest being suitable pharmaceutical excipients.

The preferred route of administration is oral, using a convenient daily dosage regimen which can be adjusted according to the degree of severity of the disease-state to be treated. For such oral administration, a pharmaceutically acceptable composition containing a compound(s) of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is formed by the incorporation of any of the normally employed excipients, such as, for example, pharmaceutical grades of mannitol, lactose, starch, pregelatinized starch, magnesium stearate, sodium saccharine, talcum, cellulose ether derivatives, glucose, gelatin, sucrose, citrate, propyl gallate, and the like. Such compositions take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, sustained release formulations and the like.

Preferably such compositions will take the form of capsule, caplet or tablet and therefore will also contain a diluent such as lactose, sucrose, dicalcium phosphate, and the like; a disintegrant such as croscarmellose sodium or derivatives thereof; a lubricant such as magnesium stearate and the like; and a binder such as a starch, gum acacia, polyvinylpyrrolidone, gelatin, cellulose ether derivatives, and the like.

The compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts, may also be formulated into a suppository using, for example, about 0.5% to about 50% active ingredient disposed in a carrier that slowly dissolves within the body, *e.g.*, polyoxyethylene glycols and polyethylene glycols (PEG), *e.g.*, PEG 1000 (96%) and PEG 4000 (4%).

Liquid pharmaceutically administrable compositions can, for example, be prepared by dissolving, dispersing, *etc.*, a compound(s) of the invention (about 0.5% to about 20%), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and optional pharmaceutical adjuvants in a carrier, such as, for example, water, saline, aqueous dextrose, glycerol, ethanol and the like, to thereby form a solution or suspension.

If desired, a pharmaceutical composition of the invention may also contain minor amounts of auxiliary substances such as wetting or emulsifying agents, pH buffering agents, antioxidants, and the like, such as, for example, citric acid, sorbitan monolaurate, triethanolamine oleate, butylated hydroxytoluene, *etc.*

Actual methods of preparing such dosage forms are known, or will be apparent, to those skilled in this art; for example, see *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990). The composition to be administered will, in any event, contain a therapeutically effective amount of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for treatment of a disease-state characterized by

thrombotic activity in accordance with the teachings of this invention.

The compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts, are administered in a therapeutically effective amount which will vary depending upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed; the metabolic stability and length of action of the compound; the age, body weight, general health, sex, and diet of the patient; the mode and time of administration; the rate of excretion; the drug combination; the severity of the particular disease-states; and the host undergoing therapy. Generally, a therapeutically effective daily dose is from about 0.14 mg to about 14.3 mg/kg of body weight per day of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; preferably, from about 0.7 mg to about 10 mg/kg of body weight per day; and most preferably, from about 1.4 mg to about 7.2 mg/kg of body weight per day. For example, for administration to a 70 kg person, the dosage range would be from about 10 mg to about 1.0 gram per day of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably from about 50 mg to about 700 mg per day, and most preferably from about 100 mg to about 500 mg per day.

Preferred Embodiments

Of the compounds of the invention as set forth above in the Summary of the Invention, several groups of compounds are particularly preferred.

Of the compounds of formula (I) as set forth above in the Summary of the Invention, a preferred group of compounds is that group of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, $-R^6-OR^7$, $-R^6-C(O)OR^7$, $-R^6-C(O)N(R^7)_2$, $-R^6-C(O)R^7$, $-R^6-N(R^7)_2$, $-R^6-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^6-N(R^7)C(O)OR^8$;

each R^4 is is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen or alkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

Of this preferred group of compounds, a preferred subgroup of compounds is that subgroup of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of carboxy or alkoxycarbonyl;

each R^4 is is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halo, or haloalkyl;

R^5 is hydrogen; and

R^6 is hydrogen.

Of this preferred subgroup of compounds, a preferred compound is 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)phenylquinoline in trifluoroacetic acid.

Another preferred group of compounds of formula (I) is that group of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aryloxy optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

Of this preferred group of compounds, a preferred subgroup of compounds is that subgroup of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aryloxy optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, tetrazolyl, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halo, or haloalkyl;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

Of this preferred subgroup of compounds, preferred compounds are selected from the group consisting of the following:

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-amino-5-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(4-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxymethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-(1-amino-1-carboxy)methyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-(2-amino-2-carboxy)ethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-methyl-5-carboxy)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(5-carboxy-2-diethylaminomethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-tetrazol-5-yl)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-trifluoromethylsulfonylamino)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid; and

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(3-carboxy)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid.

Another preferred group of compounds of formula (I) is that group of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkyl wherein the alkyl radical in the aralkyl substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^9-N(R^7)C(O)OR^8$), and wherein the aryl radical in the aralkyl substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^8$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

~~Another preferred group of compounds of formula (I) is that group of compounds~~ wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkoxy wherein the alkyl radical in the aralkyl substituent is not optionally substituted and wherein the aryl radical in the aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(\ )OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

Of this preferred group of compounds, a preferred subgroup of compounds is that subgroup of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkoxy wherein the aryl radical in the aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, and $-R^8-N(R^7)_2$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, or haloalkyl;

R^5 is hydrogen;

R^9 is hydrogen;

~~each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and~~

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

Of this preferred subgroup of compounds, preferred compounds are selected from the group consisting of the following:

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-benzyloxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-benzyloxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxy-8-methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxy-8-methoxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(4-methoxycarbonyl)benzyloxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(4-carboxy)benzyloxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(3-methoxycarbonyl)benzyloxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)benzyloxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline; and

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline.

Another preferred group of compounds of formula (I) is that group of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkoxy wherein the alkyl radical in the aralkoxy substituent is substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the aryl radical in the aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$,

$-R^5-C(O)R^7$, $-R^5-N(R^7)_2$, $-R^5-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^5-N(R^7)C(O)OR^8$, $-R^5-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^5-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^6 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

Of this preferred group of compounds, a preferred subgroup of compounds is that subgroup of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkoxy wherein the alkyl radical in the aralkoxy substituent is substituted by $-R^5-C(O)OR^7$, and wherein the aryl radical in the aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo and $-R^5-OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, amino, monoalkylamino, or dialkylamino;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

Of this preferred subgroup of compounds, preferred compounds are selected from the group consisting of the following:

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-methoxycarbonyl)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-methoxycarbonyl)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-chloro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-naphth-1-yl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-methoxycarbonyl-1-phenyl)methoxyquinoline in acetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in acetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-8-fluoro-4-(1-carboxy-1-(2-fluoro)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(1-ethoxycarbonyl-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-8-fluoro-4-(1-carboxy-1-(4-chloro)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-8-fluoro-4-(1-carboxy-1-(3-methoxy)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6,8-difluoro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-dimethylamino-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-chloro-8-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-chloro-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-methoxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(methoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethylaminocarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(furan-2-ylcarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(phenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline; and

2-[1*S*-(4-(phenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid.

Of the compounds of formula (II) as set forth above in the Summary of the Invention, a preferred group of compounds is that group of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, and $-R^8-N(R^7)_2$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, amino, monoalkylamino, or dialkylamino;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

Of this preferred group of compounds, a preferred compound is 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)quinoline in trifluoroacetic acid.

Another preferred group of compounds of formula (II) is that group of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is heteroarylalkoxy, wherein the alkoxy radical in the heteroarylalkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo and $-R^8-C(O)OR^7$, and wherein the heteroaryl radical in the heteroarylalkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, and $-R^8-N(R^7)_2$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, amino, monoalkylamino, or dialkylamino;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

Of this preferred group of compounds, preferred compounds are selected from the group consisting of the following:

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(5-methylisoxaxol-3-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-methylthiazol-4-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-methoxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-ethoxycarbonyl-1-chloro)methoxyquinoline;

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-8-fluoro-4-(1-carboxy-1-thien-3-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-(5-methylisoxazol-3-yl)methoxyquinoline; and

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-(2-methylthiazol-4-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid.

Preparation of the Compounds of the Invention

The compounds of the invention are prepared according to the methods described below in the following Reaction Schemes. It is understood that those compounds of the invention which are not specifically prepared in the following Reaction Schemes may be prepared by similar synthetic processes with the appropriately substituted starting materials and reagents. It is also understood that during the preparation of the compounds of the invention, as described below, additional reactive groups (for example, hydroxy, amino or carboxy groups) on the intermediate compounds utilized in the preparation may be protected as needed by the appropriate protecting group by treating the intermediate compound prior to the desired reaction with the appropriate protecting group precursor by methods known to those of ordinary skill in the art. The protecting groups may then be removed as desired by methods known to those of ordinary skill in the art, for example, by acidic or basic hydrolysis. Such protecting groups and methods are described in detail in Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, 1991, John Wiley & Sons. Preferred nitrogen-protecting groups are "Boc" (*t*-butoxycarbonyl) and "CBZ" (benzyloxycarbonyl).

It will also be appreciated by those skilled in the art, although such protected derivatives of compounds of the invention as described above in the Summary of the Invention, may not possess pharmacological activity as such, they may be administered to a mammal having a disease-state characterized by thrombotic activity and thereafter metabolized in the body to form compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives may therefore be described as "prodrugs". All prodrugs of compounds of the invention are included within the scope of the invention.

It is understood that in the following description, combinations of substituents and/or variables of the depicted formulae are permissible only if such combinations result in stable compounds which can be isolated by methods known to those of ordinary skill in the art. Transient compounds are indicated by brackets.

For purposes of convenience, the preparation of compounds of formula (I) (where R^3 is aryl, aralkyl, aryloxy or aralkoxy) are only described below. However, one of ordinary skill in the art would understand that in order to prepare the corresponding compounds of formula (II), all that one would need to do is replace the pertinent intermediates (such as compounds of formula (J)) with the appropriate compound (such as compounds of formula (J) where R^{3a} is heteroarylalkyl) and to adjust the experimental parameters accordingly.

~~35 A Preparation of Compounds of formula (I)~~

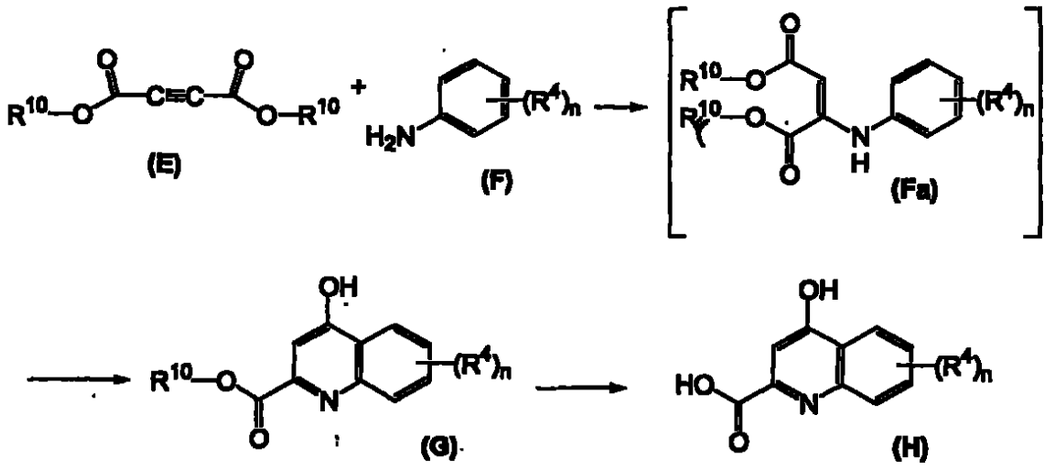
MISSING UPON TIME OF PUBLICATION

which can then be treated to standard deprotecting procedures to remove the R^{1a} nitrogen protecting group prior to being reacted with the compound of formula (B) to form compounds of formula (C) and (D) wherein R^1 is as described above in the Summary of the Invention.

B. Preparation of Compounds of formula (H)

Compounds of formula (H) are intermediates in the preparation of compounds of formula (I) and are prepared as described below in Reaction Scheme 2a wherein n is as described as above in the Summary of the Invention; R^4 is as described above in the Summary of the Invention; and R^{10} is alkyl or aralkyl:

REACTION SCHEME 2a



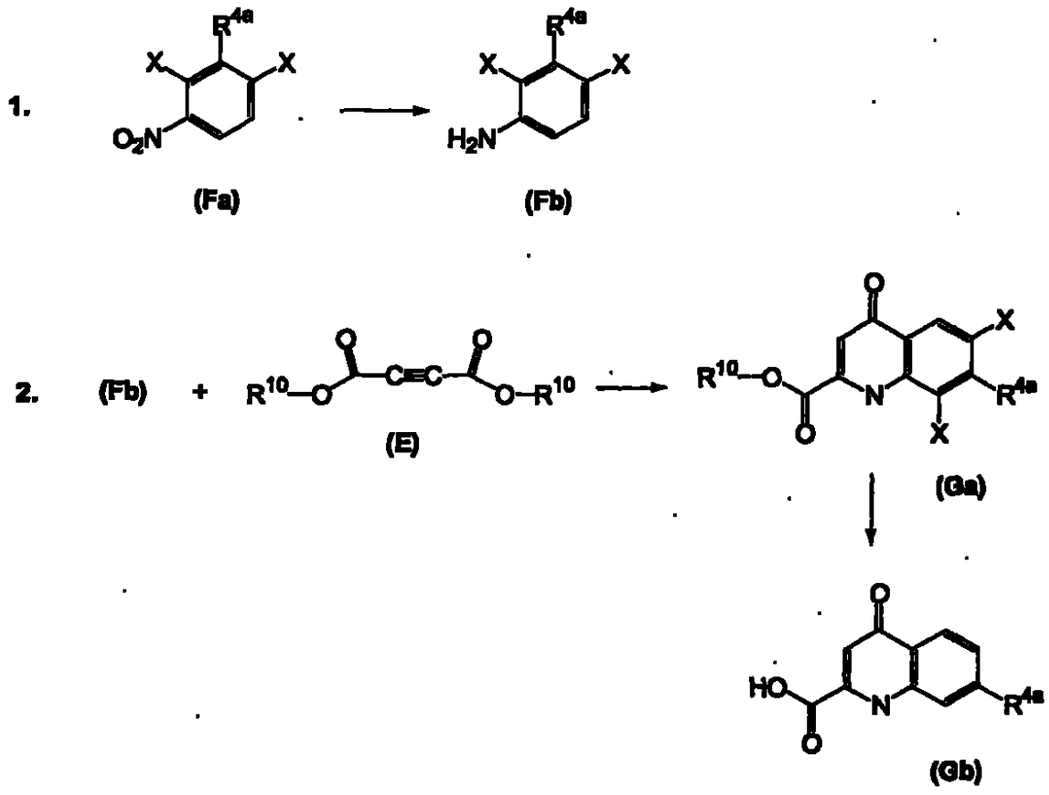
Compounds of formulae (E), and (F) are commercially available, for example, from Aldrich, or may be prepared according to methods known to those of ordinary skill in the art. Compounds of formula (G) and formula (H) may alternatively be prepared by methods disclosed in Great Britain Patent No. 1,334,705.

In general, compounds of formula (H) are prepared by first treating a compound of formula (F) in a protic solvent, such as methanol, with an equimolar amount of a compound of formula (E) with stirring at ambient temperature for about 30 minutes to about an hour, preferably for about 30 minutes. The solvent is removed by evaporation to form a residue.

To an aprotic polar solvent, such as diphenyl ether, heated to between about 200°C and about 250°C, preferably to about 250°C is then added the residue and the temperature of the reaction mixture is maintained at the high temperature for about 30 minutes to an hour, preferably for about 30 minutes, at which point the reaction mixture is allowed to cool to ambient temperature. The resulting precipitate is collected and washed with a aprotic polar

MISSING UPON TIME OF PUBLICATION

REACTION SCHEME 2b



Compounds of formula (Fa) and formula (E) are commercially available, or can prepared according to methods known to those of ordinary skill in the art.

In general, compounds of formula (Gb) are prepared by first treating a compound of formula (Fa) with a reducing agent, such as tin (II) chloride dihydrate, under standard chemical reduction conditions, such as in a protic solvent, to form the compound of formula (Fb), which is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques.

The compound of formula (Fb) in a protic solvent, such as methanol, is then treated with a slightly excess molar amount of a compound of formula (E) at reflux temperatures for about 2 to about 4 hours, preferably for about 4 hours. The reaction mixture is then concentrated. An organic solvent is heated to a non-boiling point temperature of between about 240°C and about 260°C, and the concentrate is then added to the solvent. The temperature of the mixture is maintained at the non-boiling point temperature for about 10 to 20 minutes, preferably for about 20 minutes. The reaction mixture is then cooled slowly to ambient temperature and diluted with an organic solvent. The compound of formula (Ga) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as filtration.

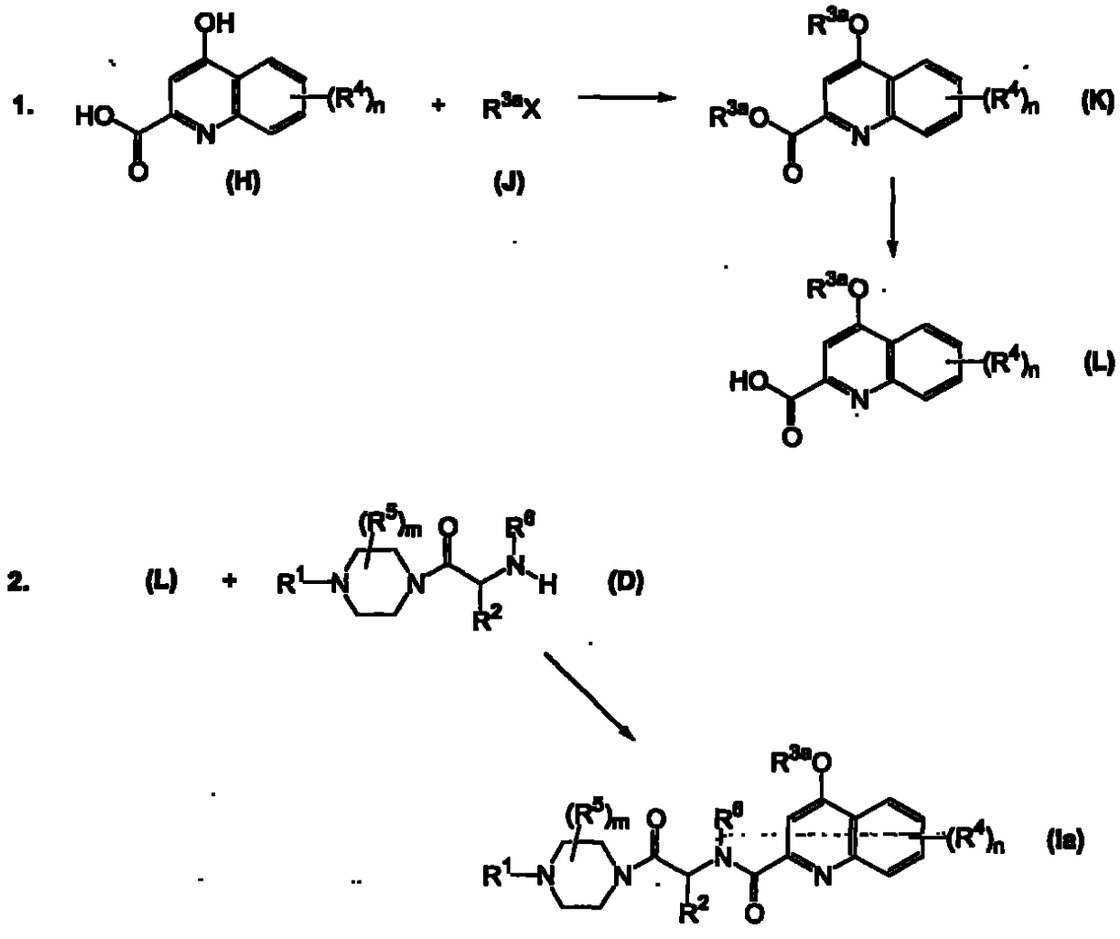
The compound of formula (Ga) is treated with a hydrolyzing agent under standard hydrolysis conditions and then treated under standard reducing conditions, such as hydrogen gas and palladium over carbon, to form a compound of formula (Gb).

Compounds of formula (Gb) may then be used instead of compounds of formula (H) in subsequent Reaction Schemes to prepare compounds of the invention.

C. Preparation of Compounds of Formula (Ia)

Compounds of formula (Ia) are compound of the invention and are prepared as described below in Reaction Scheme 3 wherein m, n, R^1, R^2, R^4, R^5, and R^6 are as defined above in the Summary of the Invention, R^{3a} is aryl or aralkyl, and X is halo:

REACTION SCHEME 3



Compounds of formulae (D) and (H) are prepared by methods disclosed herein. Compounds of formula (J) are commercially available, for example, from Aldrich Co., or can be prepared according to methods known to one of ordinary skill in the art.

In general, compounds of formula (Ia) are prepared by first treating a compound of formula (H) under standard Williamson synthesis conditions, such as in the presence of a base in an aprotic solvent, for example, cesium carbonate in *N,N*-dimethylformamide ("DMF"), with an equimolar amount of a compound of formula (J) at temperatures between about ambient temperature and about 100°C. The reaction mixture is stirred from about 2 hours to about 10 hours, preferably for about 10 hours, to yield the compound of formula (K), which is then treated under standard hydrolysis conditions to yield the compound of formula (L).

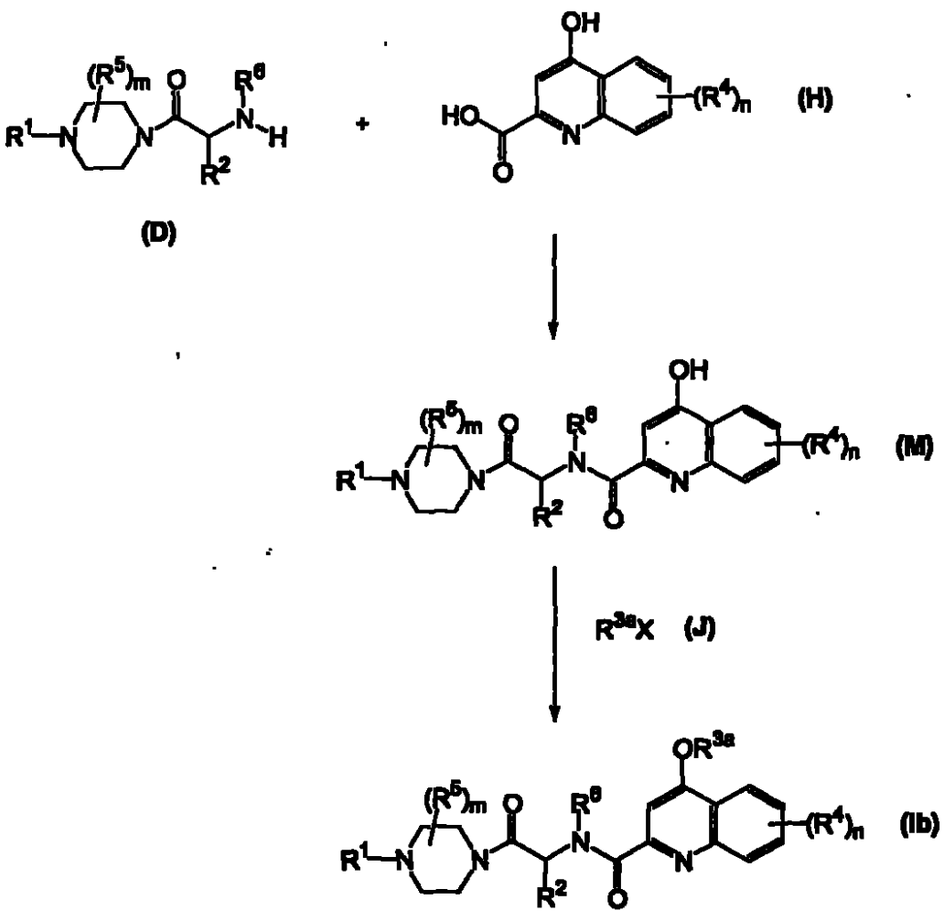
The compound of formula (L) in an aprotic solvent mixture, for example, methylene chloride and DMF or methylene chloride and triethylamine, is then treated with a slightly excess molar amount of a peptide coupling reaction additive, such as 1-hydroxybenzotriazole ("HOBT") and a slightly excess molar amount a coupling agent for amide formation, such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide ("EDCI") at ambient temperature. An equimolar amount of a compound of formula (D) in an aprotic solvent, such as methylene chloride, is then added to the reaction mixture. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for about 4 to about 12 hours, preferably for about 12 hours. The compound of formula (Ia) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as evaporation of the solvents, extraction and concentration.

If desired, compounds of formula (Ia) may be deprotected to yield the corresponding free acid or free amine derivatives. Furthermore, compounds of formula (Ia) wherein R^1 is a nitrogen-protecting group, such as an alkyl carbonyl, can be hydrolyzed under standard acid hydrolysis conditions to yield the corresponding compound of formula (Ia) wherein R^1 is hydrogen, which can then be treated with the appropriately substituted acid halide, carbamoyl halide or isocyanate to yield the appropriately substituted R^1 compound of formula (Ia).

D. Preparation of Compounds of Formula (Ib)

Compounds of formula (Ib) are compounds of the invention and are prepared as described below in Reaction Scheme 4 wherein n, R^1, R^2, R^4, R^5 and R^6 are as described above in the Summary of the Invention, R^{3a} is aryl or aralkyl and X is halo:

REACTION SCHEME 4



Compounds of formula (D) are prepared as described herein or may be prepared by methods known to one of ordinary skill in the art. Compounds of formula (H) are prepared as described herein or may be prepared by methods known to one of ordinary skill in the art, such as those found in Great Britain Patent No. 1,334,705.

In general, compounds of formula (Ib) are prepared by first treating a suspension of a compound of formula (H) in an aprotic solvent mixture, such as methylene chloride and DMF, with a slightly excess molar amount of a peptide coupling reaction additive, such as 1-hydroxybenzotriazole ("HOBT") and a slightly excess molar amount a coupling agent for amide formation, such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide ("EDCI") at ambient temperature. An equimolar amount of a compound of formula (D) in an aprotic solvent, such as methylene chloride, is then added to the reaction mixture. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for a period of time of between about 4 hours and about 12 hours, preferably for a period of time of between about 6 hours and about 12 hours. The compound

of formula (M) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as evaporation of the solvents, extraction and concentration.

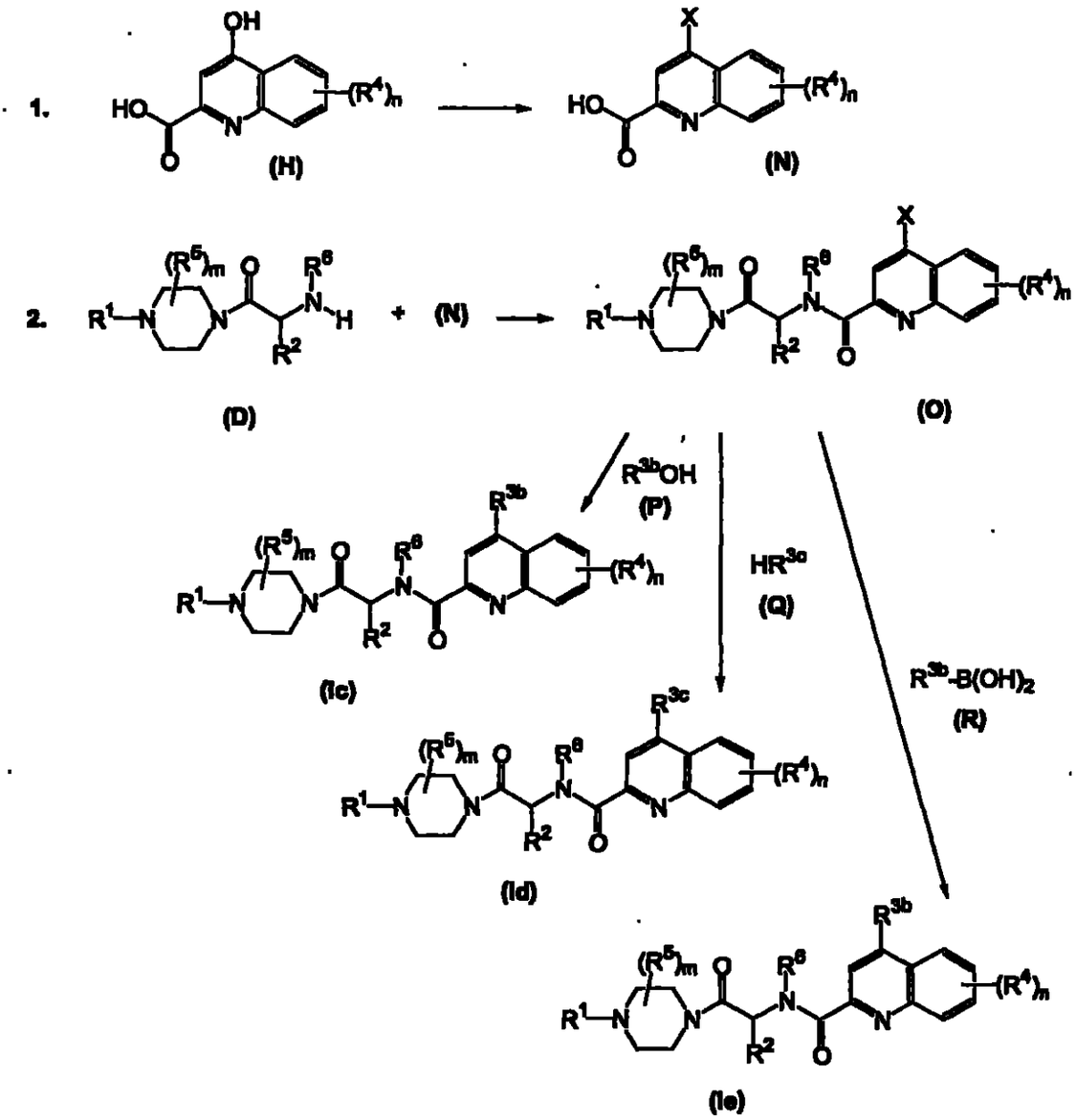
The compound of formula (M) is then treated under standard Williamson synthesis conditions, such as in the presence of base in an aprotic solvent, for example, cesium carbonate in acetonitrile:DMF, with an an equimolar amount of a compound of formula (J) at a temperature of between about ambient temperature and 100°C. The reaction mixture is stirred for a period of time of between 30 minutes and about 10 hours, preferably for abou 30 minutes. The compound of formula (Ib) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as organic extraction and concentration.

If desired, compounds of formula (Ib) can be treated under standard hydrolysis conditions to yield the corresponding free amine or acid.

E. Preparation of Compounds of Formulae (Ic), (Id) and (Ie)

Compounds of formulae (Ic), (Id) and (Ie) are compounds of the invention and are prepared as described below in Reaction Scheme 5 wherein m, n, R^1, R^2, R^4, R^5 and R^6 are as described above in the Summary of the Invention, X is halo, R^{3b} is aryl or aralkyl, and R^{3c} is heteroaryl:

REACTI N SCHEME 5



Compounds of formulae (H) and (D) are prepared as described herein or can be prepared according to methods known to one of ordinary skill in the art. Compounds of formulae (P), (Q) and (R) are commercially available, for example, from Aldrich Chemical Co., or can be prepared according to methods known to one of ordinary skill in the art.

In general, compounds of formulae (Ic), (Id) and (Ie) are prepared by first treating a compound of formula (H) with a halogenating agent, such as phosphorus pentachloride or phosphorus oxychloride, under standard halogenating conditions. The compound of formula (N) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques.

The compound of formula (N) is then treated with a compound of formula (D) under standard peptide coupling conditions, as described herein, to yield a compound of formula (O), which is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques.

The compound of formula (O) in an polar aprotic solvent, such as DMSO, in the presence of a base, such as cesium carbonate, is then treated with a compound of formula (P). The resulting reaction mixture is heated to a temperature of between about 40°C and about 60°C, preferably at about 60°C for a period of time of between about 4 hours and about 16 hours, preferably for about 16 hours. The compound of formula (Ic) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as filtration and purification by preparative HPLC. If desired, the compound of formula (Ic) can be treated under standard hydrolysis conditions to further yield the corresponding free acid or amine.

Alternatively, a mixture of a compound of formula (O) and a compound of formula (Q) in a polar aprotic solvent, such as DMSO, is heated to a temperature of between about 80°C and 105°C, preferably to about 100°C, for a period of time of between about 6 hours and 18 hours, preferably for about 18 hours. The compound of formula (Id) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as purification by reverse phase HPLC. If desired, the compound of formula (Id) can be hydrolyzed under standard hydrolysis conditions to further yield the corresponding amine or acid.

Alternatively, a compound of formula (O) is treated with a compound of formula (R) under standard boronic acid/palladium coupling conditions to yield the corresponding compound of formula (Ie), which is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques. If desired, the compound of formula (Ie) can be hydrolyzed under standard hydrolysis conditions to further yield the corresponding amine or acid.

Alternatively, compounds of formula (Gb) may be used in the above Reaction Schemes in place of the compounds of formula (H).

All compounds of the invention as prepared above which exist in free base or acid form may be converted to their pharmaceutically acceptable salts by treatment with the appropriate inorganic or organic base or acid. Salts of the compounds prepared above may be converted to their free base or acid form by standard techniques.

*****

The following specific preparations and examples are provided as a guide to assist in the practice of the invention, and are not intended as a limitation on the scope of the invention.

PREPARATION 1

~~-35-~~ ~~-Compounds of formula (D)-~~

A. To a solution of *N*-benzyloxycarbonyl-L-glutamic acid γ-*t*-butyl ester (24.4 g, 72.3 mmol) in tetrahydrofuran ("THF") (400 mL) and CH_2Cl_2 (100 mL) was added 1-hydroxybenzotriazole ("HOBT") (10.7 g, 79.5 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide ("EDCI") (15.3 g, 79.5 mmol). After 5 minutes, 1-ethoxycarbonylpiperazine (11.7 mL, 79.5 mmol) was added and the reaction was stirred overnight. The reaction mixture was evaporated *in vacuo* to afford an oil, which was dissolved in ethyl acetate, and washed with saturated $NaHCO_3$, 1M $NaHSO_4$ and brine. The organic layer was evaporated *in vacuo* to 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine (40.7 g), as an oil that was used without further purification. To 4-ethoxycarbonyl-1-(1-(benzyloxycarbonyl)amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine in MeOH (100 mL) was added 10% Pd/C (1 g) and the mixture was shaken under 50 psi H_2 overnight. The reaction was filtered and stripped to 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine (25 g, 99%) and used without further purification; NMR ($CDCl_3$) 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) ppm.

B. In a similar manner, other compounds of formula (D) were prepared.
4-ethoxycarbonyl-1-(aminomethyl)carbonylpiperazine;
4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-carboxypropyl)carbonylpiperazine;
4-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(aminomethyl)carbonylpiperazine;
4-ethoxycarbonyl-3-methyl-1-(aminomethyl)carbonylpiperazine;
4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-5-((2-chlorobenzyloxy)carbonylamino)pentyl)carbonylpiperazine;
4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-2-(benzyloxycarbonyl)ethyl)carbonylpiperazine;
4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-2-phenylethyl)carbonylpiperazine;
4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-2-methylpropyl)carbonylpiperazine;
4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-2-carboxyethyl)carbonylpiperazine; and
4-ethoxycarbonyl-1-(1,5-diaminopentyl)carbonylpiperazine.

C. Alternatively, *N*-benzyloxycarbonyl-L-glutamic acid γ-*t*-butyl ester (34 g, 100 mmol) and EDCI (22 g, 110 mmol), HOBT (15 g, 110 mmol) were combined in 800 mL CH_2Cl_2 with triethylamine (24 mL, 172 mmol). The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 20 minutes, then 1-ethoxycarbonylpiperazine (18 g, 120 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 15 hours. The reaction mixture was then washed with water, 2N $NaHSO_4$, and brine, then concentrated *in vacuo* to afford an oil, which was purified by flash column chromatography on silica gel (acetate/hexane=1/1) to afford 4-ethoxycarbonyl-1-(1-(benzyloxycarbonyl)amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine (40 g). 4-ethoxycarbonyl-1-(1-(benzyloxycarbonyl)amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine (40g) was

dissolved in 200 mL of MeOH, 2 g Pd/C(10%) was added and hydrogenated at 50 psi for 1 hour. Regular work up afforded 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine (25 g).

PREPARATION 2

Compounds of formula (G)

A. To a solution of *m*-toludine (20.0 g, 0.186 mol) in methanol (300 mL), dimethyl acetylenedicarboxylate (26.42 g, 0.186 mol) was added drop-wise and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes. The solvent was removed by evaporation and the residue was added to stirred diphenyl ether (150 ml), which has been preheated to 250°C. After 30 minutes, the mixture was cooled to ambient temperture and the resulting precipitate was collected and washed with hot petroleum ether (1.5 L) to give a mixture (27.0 g) of 5-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline and 7-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline. The mixture was dissolved in boiling methanol (1.3 L) and kept at ambient temperature for two days to afford (6.45 g, 16%) of 7-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline, NMR (DMSO-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) ppm.

B. In a similar manner, other compounds of formula (G) were prepared as follows:

8-methoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-amino-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-nitro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-carboxymethylamino-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-chloro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-di(acetyl)amino-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-acetylamino-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5,7-dichloro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-chloro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-nitro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-amino-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-benzyloxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
4,7-dihydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-prop-1-oxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-carboxymethoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-diethylaminoethoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-methoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-(2-(4-hydroxy-2-carboxypyrrolidinyl)ethoxy)-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;

8-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-diethylaminomethyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-benzyloxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
4,6-dihydoxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-carboxymethoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-ethoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-methoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-prop-2-oxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-fluoro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-trifluoromethyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-hydroxymethyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-cyano-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-nitro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-carboxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-trifluoromethoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-trifluoromethoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-acetyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-ethoxycarbonyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-ethyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-carboxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-aminocarbonyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6,7-dimethoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-chloro-7-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-fluoro-7-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-fluoro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-fluoro-7-chloro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-bromo-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6,7-dimethyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-methoxy-7-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-methoxy-7-chloro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-chloro-8-fluoro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6,7-dichloro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6,8-difluoro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6,7-difluoro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-dimethylamino-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-fluoro-6-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;

6-methyl-7-chloro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-acetyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-methylthio-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
4,5-dihydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-ethyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-hydroxymethoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-(3-ethoxycarbonylpropoxy)-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline; and
5-(3-carboxypropoxy)-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline.

PREPARATION 3

Compounds of Formula (H)

A. 7-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline (6.45 g, 30.14 mmol) was suspended in MeOH (150 mL) and water (100 mL), and LiOH (3.08 g, 75.5 mmol) was added and stirred at ambient temperature for 2 hours. The methanol was evaporated *in vacuo* and residue was crystallized by addition of 2N hydrochloric acid. The resulting solid was filtered, washed with water and dried to afford 7-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline (6.0 g, 98%), NMR (DMSO-d_6) 2.40 (s, 3), 6.68 (s, 1), 7.22 (d, 1), 7.68 (s, 1), 7.96 (d, 1).

B. In a similar manner, the following compounds of formula (H) were prepared:
8-methoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-amino-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-nitro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-carboxymethylamino-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-chloro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-di(acetyl)amino-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-acetylamino-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5,7-dichloro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-chloro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-nitro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-amino-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-benzyloxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
4,7-dihydroxy-2-carboxyquinoline;
7-prop-1-oxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-carboxymethoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-diethylaminoethoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-methoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;

7-(2-(4-hydroxy-2-carboxypyrrolidinyl)ethoxy)-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
8-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-diethylaminomethyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
3-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-benzyloxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
4,6-dihydoxy-2-carboxyquinoline;
6-carboxymethoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-ethoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-methoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-prop-2-oxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-fluoro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-trifluoromethyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-hydroxymethyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-cyano-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-nitro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
2,6-dicarboxy-4-hydroxyquinoline;
7-trifluoromethoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-trifluoromethoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-acetyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-ethoxycarbonyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-ethyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
2,7-dicarboxy-4-hydroxyquinoline;
6-aminocarbonyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6,7-dimethoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-methyl-7-chloro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-chloro-7-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-fluoro-7-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-fluoro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-fluoro-7-chloro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-bromo-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6,7-dimethyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-methoxy-7-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-methoxy-7-chloro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-chloro-8-fluoro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6,7-dichloro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6,8-difluoro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;

6,7-difluoro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-dimethylamino-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-fluoro-6-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-acetyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-methylthio-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
4,5-dihydroxy-2-carboxyquinoline;
5-hydroxymethoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-(3-ethoxycarbonylpropoxy)-4-hydroxy-2-carboxyquinoline; and
5-(3-carboxypropoxy)-4-hydroxy-2-carboxyquinoline.

PREPARATION 4

Compounds of formulae (Fb), (Ga) and (Gb)

A. To a solution of $SnCl_2.H_2O$ (140 g, 0.62 mol) in ethanol (350 mL) was added a solution of 2,6-dichloro-3-nitrotoluene (25 g, 0.12 mol) in ethanol (50 mL). The reaction mixture was refluxed for 1 hour. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water (100 mL), pH was adjusted to approximately pH 12 with 1N NaOH solution and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated to afford 2,6-dichloro-3-aminotoluene (21 g, 98%); NMR ($CDCl_3$) 2.42 (s, 3), 6.62 (d, 1), 7.14 (d, 1) ppm.

B. To a solution of 2,6-dichloro-3-aminotoluene (20.5 g, 0.11 mol) in methanol (300 mL) was added dimethyl acetylenedicarboxylate (15 mL, 0.12 mol) and the reaction mixture was refluxed for 2 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to a yellow solid. Diphenyl ether (350 mL) was heated to 230-240°C, and the yellow solid was added to it. The temperature was maintained at 230-240°C for 20 minutes and the reaction mixture was cooled slowly to ambient temperature and diluted with petroleum ether (1L). The solid was filtered and washed with hot ethyl acetate to afford a brown solid, 2-(methoxycarbonyl)-4-oxo-6,8-dichloro-7-methylquinoline (28.5 g, 85%); NMR ($CDCl_3$) 2.62 (s, 3), 4.04 (s, 3), 7.02 (s, 1), 8.24 (s, 1) ppm.

C. 2-(Methoxycarbonyl)-4-oxo-6,8-dichloro-7-methylquinoline (28.5 g, 99.6 mmol) was suspended in methanol (1 L) and a solution of $LiOH.H_2O$ (20.5 g, 0.5 mol) in water (200 mL) was added to the solution. The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 0.5 hours. Pd/C (5.8 g) was added to the reaction mixture and the resulting reaction mixture was shaken under 59 Psi hydrogen overnight. The reaction mixture was filtered, concentrated under reduced pressure to remove methanol, diluted with water (300 mL)

and the pH was adjusted to between pH 3 and pH 4 by 2N HCl. The precipitate was collected by filtration, washed with water and dried to afford a white solid, 2-carboxy-4-oxo-7-methylquinoline (20 g, 90%); NMR (DMSO-d_6) 2.40 (s, 3), 6.60 (s, 1), 7.20 (d, 1), 7.88 (s, 1), 7.96 (d, 1) ppm.

D. Alternatively, to a solution of 4-chloro-3-methyl aniline (20.0 g, 0.141 mol) in MeOH (400 mL) was added drop-wise dimethyl acetylenedicarboxylate (21.07 g, 0.148 mol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes. The solvent was removed by evaporation and the residue was added to stirred diphenyl ether (300 mL), which has been preheated to 250°C. After 30 minutes, the mixture was cooled to ambient temperature and the resulting precipitate was collected and washed with 1L of hot petroleum ether to give a mixture (29.0 g) of 2-methoxycarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-oxoquinoline and 2-methoxycarbonyl-6-chloro-5-methyl-4-oxoquinoline as a gray solid. The mixture was dissolved in boiling methanol (1 L) and filtered hot. The collected solids were boiled in 1.2 L of methanol and filtered hot to afford (6.45 g, 16%) of 2-methoxycarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-oxoquinoline: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 2.41 (s, 3), 3.92 (s, 3), 6.58 (s, 1), 7.88 (s, 1), 7.98(s, 1) ppm.

E. 2-Methoxycarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-oxoquinoline (7.00 g, 28.00 mmol) was suspended in 300 mL of MeOH and 100 mL of water. Lithium hydroxide (3.40 g, 90 mmol) was added and the reaction was stirred at room temp for 2 hours. The methanol was evaporated *in vacuo* and the product was crystallized by addition of 2N hydrochloric acid. The solid was filtered, washed with water and dried to afford 5.9 g (88%) of 2-carboxy-6-chloro-7-methyl-4-oxoquinoline: H NMR (DMSO-d_6) 2.40 (s, 3), 6.60 (s, 1), 7.84 (s, 1), 7.98 (s, 1) ppm.

PREPARATION 5

Compounds of Formulae (K) and (L)

A. 2-carboxy-4-hydroxyquinoline (5 g, 1.0 eq) was dissolved in 50 mL DMF. Cesium carbonate (20 g, 2.3 eq) was added to the solution and the resulting reaction mixture was heated at 50°C for 20 minutes. Benzyl bromide (10g, 2.1eq) was added. The resulting reaction mixture was stirred at 50°C for 1 hour. Then the reaction mixture was poured into 500 mL ice-water, the precipitate was collected by filtration, and dried *in vacuo* to afford 2-benzyloxycarbonyl-4-benzyloxyquinoline (9.1 g). 2-benzyloxycarbonyl-4-benzyloxyquinoline (9.0 g) was dissolved in 50 mL THF, and 2 N LiOH solution (20 mL) was added, and the resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours. The solvent was then removed *in vacuo*, and the residue acidified by the addition of 2N $NaHSO_4$ to pH 3-4. The white precipitate was collected to afford 2-carboxy-4-benzyloxyquinoline (7.2 g), which was used without further purification.

B. In a similar manner, other compounds of formula (K) and (L) were prepared.

PREPARATION 6

Compounds of Formula (M)

A. To a suspension of 2-carboxy-6-chloro-7-methyl-4-oxoquinoline (7.5 g, 31.69 mmol) in dichloromethane:DMF (350 mL, 2.5:1) was added HOBT (5.13 g, 38 mmol) and EDCI (7.25 g, 38 mmol) and the reaction mixture was stirred for 10 minutes. A solution of 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine (10.8 g, 31.64 mmol) in 50 mL dichloromethane was added. The reaction was stirred at ambient temperature for 6 hours. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue was partitioned in ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water, brine and concentrated to afford an off-white foam that was purified by flash chromatography (2% methanol in dichloromethane) to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-chloro-4-hydroxyquinoline as a white foam, (14.4 g, 80%).

B. In a similar manner, other compounds of formula (M) were prepared.

C. Alternatively, 2-carboxy-4-hydroxyoxoquinoline (640 mg, 3.2 mmol), EDCI (674 mg, 3.5 mmol), and HOBT (525 mg, 3.5 mmol) were combined in 20 mL CH_2Cl_2 with triethylamine (0.67 mL, 4.8 mmol). The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 10 minutes, then 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)-carbonylpiperazine (1.1 g, 3.3 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was washed with water, 2N $NaHSO_4$, and brine, then concentrated *in vacuo* to afford an oil, which was purified by flash column chromatography on silica gel to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-hydroxyquinoline (1.28 g).

D. Alternatively, to a solution of 2-carboxy-6-chloro-8-fluoro-4-hydroxyquinoline (1.0 g ,4.14 mmol) in DMF (50 mL) was added diisopropylethyl amine (3.0 eq., 2.2 mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes. EDCI (1.2 eq., 969 mg) and HOBT (1.1 eq., 628 mg) were added, followed by the addition of 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine (1.493 g, 1.05 eq.) and the mixture was stirred overnight at ambient temperature. The solvent, DMF, was evaporated *in vacuo* to afford a crude product, which was dissolved in ethyl acetate, washed with saturated $NaHCO_3$, 1M $NaHSO_4$ and brine. The organic layer was evaporated. Flash column chromatography with 1%-3% MeOH in CH_2Cl_2 afforded the coupling product, 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-hydroxyquinoline in acetic acid, (2.01 g).

PREPARATION 7

Compounds of Formula (N)

A. To 20 mL $POCl_3$ was added 2-carboxy-7-methyl-4-hydroxyquinoline (2.5 g, 12.3 mmol) and PCl_5 (11.5 g, 55 mmol). The mixture was heated to 130°C for 3 hours. The reaction mixture was cooled and poured onto ice. The solution was neutralized with solid NaOH and adjusted to pH 11 with solid KOH. The tan precipitate was filtered, slurried in 250 mL water and adjusted to pH 2 with concentrated HCl. The resultant solid was filtered and dried to afford 2-carboxy-7-methyl-4-chloroquinoline (1.34 g, 50%).

B. In a similar manner, other compounds of formula (N) were prepared:

PREPARATION 8

Compounds of Formula (O)

A. A solution of 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(methoxycarbonyl)propyl)-carbonylpiperazine (0.97 g, 3.23 mmol), 4-chloro-2-carboxyquinoline (0.67 g, 3.23 mmol), EDCI (0.68 g, 3.55 mmol) and HOBT (0.48 g, 3.55 mmol) was combined in 30 mL of THF. The reaction mixture was stirred overnight at ambient temperature. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was concentrated to give a dark oil (0.87 g) that was purified by flash chromotography through silica gel with 2:1 ethyl acetate–hexanes to provide 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(methoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-chloroquinoline, (0.46 g).

B. A solution of 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(methoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-chloroquinoline (0.15 g, 0.313 mmol) was dissolved in 5 mL THF and LiOH (0.25 M, 1.9 mL, 0.47 mmol) was added. The reaction was stirred for 2 hours. The reaction was concentrated to an oil, acidified with 10% HCl, extracted into ethyl acetate, and concentrated to provide pure 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-chloroquinoline (167 mg): ^{1}H NMR 1.20 (t, 3), 1.90 (m, 1), 2.05 (m, 1), 2.35 (m, 2), 3.35-3.60 (m, 8), 3.85 (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) ppm.

C. Alternatively, to a solution of 2-carboxy-7-methyl-4-chloroquinoline (1.3 g, 5.9 mmol) in THF (50 mL) at 0°C was added *N*-methylmorpholine (1.7 mL, 14.7 mmol) followed by iso-butylchloroformate (0.84 mL, 6.45 mmol). The reaction was stirred for 0.5 hours, then 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine (2.0 g, 5.9 mmol) was added and the reaction was warmed to ambient temperature. Aqueous work-up afforded a crude product. The sample was purified by flash chromatography through silica gel (3:2 ethyl acetate:hexanes) to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-chloroquinoline (0.95 g, 36%).

D. In a similar manner, other compounds of formula (O) were prepared:

EXAMPLE 1

Compounds of Formula (Ia)

A. 2-Carboxy-4-benzyloxyquinoline (800 mg, 1.0 eq) and EDCI (680 mg, 1.1 eq), HOBT (520 mg, 1.1 eq) were combined in 25 mL methylene chloride with triethylamine (1.0 mL, 3.2 eq). The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 10 minutes, and then 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(benzyloxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine was added (1.0 g, 1.25 eq). The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 12 hours. The reaction mixture was then washed with water, 2N $NaHSO_4$, and brine, then concentrated *in vacuo* to afford an oil, which was purified by flash column chromatography on silica gel to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-benzyloxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline (1.6 g). Then 50 mg of 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-benzyloxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline was dissolved in 2 mL MeOH and 1 mL water, and lithium hydroxide added (10 mg), and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours. Standard work-up afforded 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline (30 mg).

B. In a similar manner, the following compounds of formula (Ia) were prepared:

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-benzyloxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxy-6-methoxyquinoline; and

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxy-6-methoxyquinoline.

EXAMPLE 2

Compounds of Formula (Ib)

A. Methyl *α*-bromophenylacetate (0.22 g, 1 mmol) was added to a solution of 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]-aminocarbonyl-7-methyl-6-chloro-4-hydroxyquinoline (0.42 g, 0.74mmol) and cesium carbonate (0.48 g, 1.48 mmol) in 10 mL CH_3CN/DMF (4:1) and stirred at 40°C for 30 minutes. The reaction mixture was filtered, evaporated, dissolved in ethyl acetate, washed with water, brine and concentrated to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-chloro-4-(1-phenyl-1-methoxycarbonyl)methoxyquinoline as a reddish oil (0.55 g). The crude material was carried on to the next step.

B. A solution of 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-8-chloro-4-(1-phenyl-1-methoxycarbonyl)methoxyquinoline (0.55 g,) in MeOH (5 mL) was saponified by reaction with LiOH (3mL, 0.25 M) for 40 minutes. The solvent was evaporated and the residue was purified by preparative HPLC to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-8-chloro-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline as two pure diastereomers (A) and (B) as white solids (A 180 mg, B 190 mg): ^{1}H NMR of B (DMSO-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) ppm.

C. A solution of 2-[1S-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-8-chloro-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline (190 mg, 0.23 mmol) in 50% TFA-dichloromethane (6 mL) was stirred at ambient temperature for 1 hour. The solvent was evaporated and purified by preparative HPLC to afford 2-[1S-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-8-chloro-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid; as a white solid (116 mg, 66%) as a TFA salt: ^{1}H NMR (DMSO-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) ppm.

D. Alternatively, 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-hydroxyquinoline (100 mg, 1.0 eq) and cesium carbonate (190 mg, 3.0 eq.) were combined in 5 mL of DMF, and methyl *α*-bromophenylacetate (66 mg, 1.5 e q) was added. The resulting reaction mixture was stirred at 50°C for 1 hour. Then the mixture was poured into 50 mL ice-water, extracted with 2x50ml ethyl acetate, and the organic phase was washed with 3x30ml water, and then brine. The crude product was purified by flash column chromatography (acetate/gexane = 1/1) to provide 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]-aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-methoxycarbonyl)methoxyquinoline (120 mg), which was dissolved in 2 mL of trifluoroacetic acid. The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 20 minutes, and then concentrated *in vacuo*. The residual oil was dissolved in 30 mL ethyl acetate, washed with saturated $NaHCO_3$, brine, and dried *in vacuo* to afford (90 mg). 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-methoxycarbonyl)methoxyquinoline (60 mg) in 3 mL MeOH was added to a solution of 15 mg (3 eq.) LiOH in 2 mL water. The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours, then the MeOH solvent was removed *in vacuo*. The pH was adjusted to pH 3-4 with 2 N $NaHSO_4$, and extracted by 2X20 mL acetate to afford a white solid, 2-[1*S*-

(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline (40 mg).

E.. In a similar manner, the following compounds of formula (Ib) were prepared:

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-chloro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-naphth-1-yl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-fluoro-4-(1-carboxy-1-(2-fluoro)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(1-ethoxycarbonyl-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(5-methylisoxaxol-3-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-methylthiazol-4-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-methoxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-ethoxycarbonyl-1-chloro)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6,8-difluoro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-chloro-6-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-fluoro-4-(1-carboxy-1-thien-3-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-(5-methylisoxazol-3-yl)methoxyquinoline;

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-(2-methylthiazol-4-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-fluoro-4-(1-carboxy-1-(4-chloro)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-fluoro-4-(1-carboxy-1-(3-methoxy)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-dimethylamino-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-methoxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(furan-2-ylcarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(methoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethylaminocarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(phenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline; and

2-[1*S*-(4-(phenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid.

E. Alternatively, 2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-hydroxyquinoline (100 mg, 1.0 eq) and cesium carbonate (300 mg, 2.5 eq) were combined in 10 mL of DMF. Methyl 4-(bromomethyl)benzoate (85 mg, 1.1 eq) was added to the solution and the resulting mixture was stirred at 50°C for 30 minutes. The reaction mixture was poured into 200 mL of ice water, extracted with 2x100 mL ethyl

acetate, and the organic phase was washed with 3x100 mL water, followed by a brine wash. The crude mixture was purified by flash column chromatography to provide 2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(4-methoxycarbonyl)benzyloxyquinoline (107 mg). To a solution of 2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(4-methoxycarbonyl)benzyloxyquinoline (78 mg) in 4 mL THF was added a solution of 16 mg LiOH in 3 mL of water. The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours, followed by standard work-up to provided 65 mg of 2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(4-carboxy)benzyloxyquinoline.

F. In a similar manner, the following compounds of formula (Ib) were prepared:
2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(3-methoxycarbonyl)benzyloxyquinoline; and
2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)benzyloxyquinoline.

G. Alternatively, to a suspension of NaH (53.0 mg, 2.20 mmol), DMF (8 mL) was added a solution of 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-hydroxyquinoline (500mg, 0.88 mmol) in DMF (2 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes. A solution of methyl *α*-bromophenylacetate (4 eq., 831 mg) in DMF (3 mL) was added dropwise and the reaction mixture was heated at 50°C overnight. The solvent, DMF, was evaporated *in vacuo*. The residue was treated with ethyl acetate, washed with water (2X) and brine, followed by evaporation and flash column chromatography with 1-2% MeOH in DCM to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-methoxycarbonyl-1-phenyl)methoxyquinoline (324mg). 2-[1*S*-(4-(Ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-methoxycarbonyl-1-phenyl)methoxyquinoline (324 mg, 0.45 mmol) was then treated with TFA: DCM (1:1, 1.8 mL) at ambient temperature for 4 hours. Evaporation, dilution with DCM, and repeated evaporation gave a crude product. Flash column chromatography with 100% ethyl acetate and 3-5% MeOH (with 0.1% acetic acid) in ethyl acetate afforded 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-methoxycarbonyl-1-phenyl)methoxyquinoline in acetic acid; (233 mg): NMR (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) ppm.

H. 2-[1*S*-(4-(Ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-methoxycarbonyl-1-

phenyl)methoxyquinoline (154 mg, 0.233 mmol) was added to a mixture of THF:H_2O, 3:1, 6.0 mL) and LiOH (4 eq.). The mixtutre was stirred at ambient temperature for 1.5 hours . The pH value was adjusted to 3.0 with 1N HCl solution, followed by extraction with ethyl acetate and evaporation of solvent to give a crude product. Flash column chromatography with 100% ethyl acetate and 5-10% MeOH (with 0.1% AcOH) in ethyl acetate afforded 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in acetic acid (30 mg): NMR (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) ppm.

EXAMPLE 3

Compounds of formulae (Ic), (Id) and (Ie)

A. To a mixture of 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-chloroquinoline (475 mg, 0.87 mmol) and $CsCO_3$ (1.13 g, 4 mmol) in 20 mL DMSO was added methyl 3-hydroxybenzoate (160 mg, 1 mmol). The reaction was heated at 60°C overnight. The reaction was filtered and purified by preparative HPLC to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(3-methoxycarbonyl)-phenoxyquinoline (200 mg, 35%).

B. 2-[1*S*-(4-(Ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(3-methoxycarbonyl)phenoxyquinoline (200 mg, 0.3 mmol) was dissolved in a mixture of methylene chloride and trifluoroacetic acid (5 mL, 4:1 mixture) and stirred for 3 hours. The solution was evaporated to an oil and dissolved in MeOH (10 mL). Lithium hydroxide (3 mL, 0.25 M) was added and the solution was stirred overnight. The reaction was evaporated, adjusted to pH <7 with TFA and purified by preparative HPLC to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(3-carboxy)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid, (25 mg, 15%). 1H NMR: (DMSO-d_6) 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,), 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) ppm.

C. In a similar manner, the following compounds of formula (Ic) were prepared:

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-amino-5-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(4-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxymethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-(1-amino-1-carboxy)methyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-(2-amino-2-carboxy)ethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-methyl-5-carboxy)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(5-carboxy-2-diethylaminomethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-tetrazol-5-yl)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol; and

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-trifluoromethylsulfonylamino)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid.

D. A solution of 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(methoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-chloroquinoline (0.15 g, 0.313 mmol) and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (0.15 mmol) was mixed in 3 mL of DMSO and heated to 100°C for 18 hours. The reaction was purified by reversed-phase HPLC. The product was dissolved in 0.25 M LiOH solution and stirred for 6 hours. Purification by reversed-phase HPLC afforded. 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)quinoline in trifluoroacetic acid, to form a compound of formula (Id).

E. In a similar manner, other compounds of formula (Id) were prepared.

F. A solution of 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-bromoquinoline (10 mg, 0.17 mmol), 3-carboxyphenylboronic acid (0.26 mmol), $Pd(PPh_3)$ (40 mg), and 2 M sodium carbonate (217 µL) was combined in 10 mL of toluene-ethanol and heated at 80°C overnight. The reaction was purified by reversed-phase HPLC. The product was dissolved in 10 mL of 1/1 TFA-methylene chloride solution and stirred for 2 hours. The product was concentrated *in vacuo* to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)phenylquinoline in trifluoroacetic acid.

G. In a similar manner, other compounds of formula (Ie) were prepared.

EXAMPLE 4

Receptor Binding Studies

The ability of the compounds of the invention to bind to the platelet adenosine diphosphate ("ADP") receptor was tested using human washed platelets and rat washed platelets by displacement assays.

Methods:

One day old platelet concentrates were purchased from a local blood bank. The platelet concentrates were spun at 680 *g* for 10 minutes and the resulting pellets were resuspended in modified Tyrode's buffer (135 mM NaCl, 3.6 mL KCl, 1.8 mM $MgCl_2$, 9 mM HEPES, 0.18 mg/mL BSA, 4.5 mM glucose, pH 6.8) supplemented by 2% acid citrate dextrose (ACD). This platelet suspension was spun at 680 g for 10 minutes and the final pellet was resuspended in platelet binding buffer (20mM Tris buffer, pH 7.5, 140 mM NaCl, 4 mM KCl, 2 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 0.1% BSA, 5 mM glucose, 2 μg/mL aprotinin, and 2 μg/mL leupeptin).

Platelets were isolated from rat whole blood as described in Example 13 with the final pellet resuspended in platelet binding buffer. The platelet number for binding to rat platelets (5 x 10^5 per well) was normalized to the number of platelets for binding to human platelet (4-8 x 10^8 per well).

Binding reactions were initiated by mixing [^{33}P]-2-methylthio-ADP (0.3-0.5 nM), test compounds and washed platelets in 96-well plates. The reactions were kept at ambient temperature for 60 minutes under constant shaking and were stopped by fast-filtration onto 96-well, glass-fiber (GFC) filter plates followed by washing 5 times with ice-cold.50 mM Tris buffer (pH 7.5). The amount of [^{33}P]-2-methylthio-ADP bound to the filters was measured by scintillation counting. Non-specific binding was determined in the presence of 10 μM unlabelled 2-methylthio-ADP. Competition studies were done using a single concentration of [^{33}P]-2-methylthio-ADP (0.3 nM) and varying concentrations of test compounds.

Results:

The compounds of the invention, when tested in this assay, demonstrated their ability to inhibitor the binding of [^{33}P]-2-methylthio-ADP binding to the human platelet ADP receptor and the rat platelet ADP receptor.

EXAMPLE 5

ADP-Induced Aggregation *In Vitro* Studies

The compounds of the invention were evaluated as functional antagonists of the platelet ADP receptor using both human and rat washed platelets.

Methods:

Human venous blood was collected from healthy, drug-free volunteers into 1/6 volume 3.2% acid/citrate/dextrose. Whole blood from Nembutal-anesthetized rats was collected from

the abdominal aorta into 1/10 volume 3.8% acid/citrate/dextrose. Platelet rich plasma (PRP) was prepared by centrifugation at 800 g for 3-4 successive 1.5-minute intervals, with removal of the PRP after each spin. Alternatively, some PRP preps were performed by centrifugation at 100 g for 15 minutes. Washed platelets were prepared from the PRP by centrifugation at 660 g for 15 minutes and the platelet pellet resuspended in Tyrode's buffer (137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 12 mM $NaHCO_3$, 0.42 mM NaH_2PO_4, 1 mM $MgCl_2$, 2 mM $CaCl_2$, 0.35% BSA, 5.5 mM glucose, 5 mM HEPES, pH 7.35 supplemented with f.c. 10% ACD solution. The platelets were washed a total of two times under these acidic conditions and the platelet pellet collected by centrifugation at 660 g for 15 minutes at ambient temperature. The final platelet pellet was resuspended at 2×10^8 platelets/mL in Tyrode's buffer containing 0.02 units/mL apyrase. This platelet suspension was kept at 37°C for at least 30 minutes prior to studies.

Inhibition of ADP-induced aggregation was measured at 37°C in a 4-channel aggregometer. The platelet suspension (0.5 mL) was stirred at 1200 rpm. Human fibrinogen (400 μg) was added at time zero for 1 minute followed by 2 minute pre-incubation in the presence or absence of antagonist. Platelet aggregation was induced with the addition of 10 or 31.6 μM ADP (submaximal response) in human platelets or 3 or 10 μM ADP (submaximal response) in rat and monitored for 5 minutes. ADP-induced aggregation was quantified by measuring increase in light transmission (%T) compared to Tyrode's buffer control. IC_{50} values were determined using the 4-parameter equation.

Results:

The compounds of the invention, when tested in this assay, demonstrated the ability to inhibit ADP-induced platelet aggregation *in vitro* in human and rat washed platelets.

EXAMPLE 6

Efficacy Assay

Inhibition of thrombus formation by compounds of the invention was evaluated in the rat arterio-venous (A-V) shunt model.

Methods:

Male Sprague-Dawley rats (350-400 g, 10-18 per group) were anesthetized with Nembutal (65 mg/kg, I.p). The left carotid artery and the right jugular vein were each cannulated with a piece of PE-50 tubing (8 cm, siliconized). Fifty minutes after anesthesia, the arterial and venous catheters were connected (A-V shunt) by a piece of shunt tubing (Tygon S-50-HL, 6 cm) that contained a silk thread (6-0 silk suture, 10 cm) coated with collagen (Horm, 100 μg/ml). Blood was allowed to flow through the A-V shunt for 10 minutes. The amount of thrombus deposited on the silk thread was measured as dry weight (24 hours at ambient temperature). A compound of the invention (1, 3 and 10 mg/kg) (as the appropriate salt form) or vehicle (15% DMSO in saline, 1 mL/kg) was injected via the jugular vein catheter 5 minutes

before the A-V shunt. Blood samples (1 mL) were taken immediately before the dosing and at the end of the A-V shunt for measurements of *ex vivo* platelet aggregation and plasma levels of the compound of the invention.

Results:

When tested in this assay, compounds of the invention demonstrated the ability to dose-dependently inhibit platelet aggregation and thrombus formation in the rat A-V shunt model. Both the inhibition of platelet aggregation and thrombus formation were also parallel in relation to the changes in plasma drug concentrations. Thus, the inhibition of thrombus formation is correlated with the inhibition of platelet aggregation induced by the compound of the invention.

EXAMPLE 7

This example illustrates the preparation of representative pharmaceutical compositions for oral administration containing a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

A.

Ingredients	% wt./wt.
Compound of the invention	20.0%
Lactose	79.5%
Magnesium stearate	0.5%

The above ingredients are mixed and dispensed into hard-shell gelatin capsules containing 100 mg each, one capsule would approximate a total daily dosage.

B.

Ingredients	% wt./wt.
Compound of the invention	20.0%
Magnesium stearate	0.9%
Starch	8.6%
Lactose	69.6%
PVP (polyvinylpyrrolidine)	0.9%

The above ingredients with the exception of the magnesium stearate are combined and granulated using water as a granulating liquid. The formulation is then dried, mixed with the magnesium stearate and formed into tablets with an appropriate tableting machine.

C.

Ingredients	
Compound of the invention	0.1 g
Propylene glycol	20.0 g
Polyethylene glycol 400	20.0 g
Polysorbate 80	1.0 g
Water	q.s. 100 mL

The compound of the invention is dissolved in propylene glycol, polyethylene glycol 400

and polysorbate 80. A sufficient quantity of water is then added with stirring to provide 100 mL of the solution which is filtered and bottled.

D.	Ingredients	% wt./wt.
	Compound of the Invention	20.0%
	Peanut Oil	78.0%
	Span 60	2.0%

The above ingredients are melted, mixed and filled into soft elastic capsules.

E.	Ingredients	% wt./wt.
	Compound of the Invention	1.0%
	Methyl or carboxymethyl cellulose	2.0%
	0.9% saline	q.s. 100 mL

The compound of the invention is dissolved in the cellulose/saline solution, filtered and bottled for use.

EXAMPLE 8

This example illustrates the preparation of a representative pharmaceutical formulation for parenteral administration containing a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

Ingredients	
Compound of the Invention	0.02 g
Propylene glycol	20.0 g
Polyethylene glycol 400	20.0 g
Polysorbate 80	1.0 g
0.9% Saline solution	q.s. 100 mL

The compound of the invention is dissolved in propylene glycol, polyethylene glycol 400 and polysorbate 80. A sufficient quantity of 0.9% saline solution is then added with stirring to provide 100 mL of the I.V. solution which is filtered through a 0.2 m membrane filter and packaged under sterile conditions.

EXAMPLE 9

This example illustrates the preparation of a representative pharmaceutical composition in suppository form containing a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

Ingredients	% wt./wt.
~~Compound of the Invention~~	~~1.0%~~
Polyethylene glycol 1000	74.5%

Polyethylene glycol 4000	24.5%

The ingredients are melted together and mixed on a steam bath, and poured into molds containing 2.5 g total weight.

EXAMPLE 10

This example illustrates the preparation of a representative pharmaceutical formulation for insufflation containing a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

Ingredients	% wt./wt.
Micronized compound of the invention	1.0%
Micronized lactose	99.0%

The ingredients are milled, mixed, and packaged in an insufflator equipped with a dosing pump.

EXAMPLE 11

This example illustrates the preparation of a representative pharmaceutical formulation in nebulized form containing a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

Ingredients	% wt./wt.
Compound of the invention	0.005%
Water	89.995%
Ethanol	10.000%

The compound of the invention is dissolved in ethanol and blended with water. The formulation is then packaged in a nebulizer equipped with a dosing pump.

EXAMPLE 12

This example illustrates the preparation of a representative pharmaceutical formulation in aerosol form containing a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

Ingredients	% wt./wt.
Compound of the invention	0.10%
Propellant 11/12	98.90%
Oleic acid	1.00%

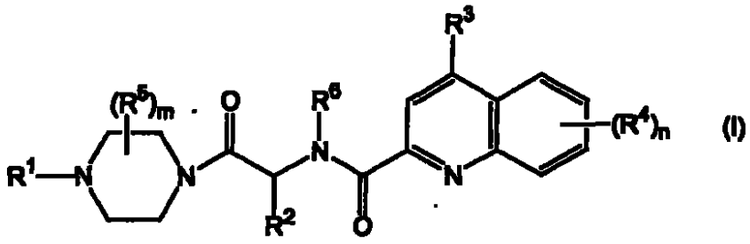
The compound of the invention is dispersed in oleic acid and the propellants. The resulting mixture is then poured into an aerosol container fitted with a metering valve.

* * * * *

While the present invention has been described with reference to the specific embodiments thereof, it should be understood by those skilled in the art that various changes may be made and equivalents may be substituted without departing from the true spirit and scope of the invention. In addition, many modifications may be made to adapt a particular situation, material, composition of matter, process, process step or steps, to the objective, spirit and scope of the present invention. All such modifications are intended to be within the scope of the claims appended hereto.

What is claimed is:

1. A compound of formula (I):



(I)

wherein:

m and n are independently 1 to 4;

R^1 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, aryloxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylaminocarbonyl, or heterocyclylcarbonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, haloalkylsulfonylaminoalkyl, carboxyalkylthioalkyl, alkoxycarbonylalkylthioalkyl, carboxyalkyl, (carboxy)(hydroxy)alkyl, carboxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, carboxyalkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aralkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkylaminocarbonylalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, (carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, or heterocyclylalkyl;

R^3 is aryl or aryloxy each independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

or R^3 is aralkyl or aralkoxy, wherein the alkyl radical in the aralkyl or aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, and wherein the aryl radical in the aralkyl or aralkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

each R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of individual stereoisomers, or a racemic mixture;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound of Claim 1 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^8$;

each R^4 is is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^6 is hydrogen;

R^6 is hydrogen or alkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

3. The compound of Claim 2 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of carboxy or alkoxycarbonyl;

each R^4 is is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halo, or haloalkyl;

R^5 is hydrogen; and

R^6 is hydrogen.

4. The compound of Claim 4, namely, 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)phenylquinoline in trifluoroacetic acid.

5. The compound of Claim 1 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aryloxy optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

6. The compound of Claim 5 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aryloxy optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, tetrazolyl, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halo, or haloalkyl;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

7. The compound of Claim 6 selected from the group consisting of the following:

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-amino-5-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(4-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxymethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-(1-amino-1-carboxy)methyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-(2-amino-2-carboxy)ethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-methyl-5-carboxy)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(5-carboxy-2-diethylaminomethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-tetrazol-5-yl)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-trifluoromethylsulfonylamino)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid; and

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(3-carboxy)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid.

8. The compound of Claim 1 wherein

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkyl wherein the alkyl radical in the aralkyl substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the aryl radical in the aralkyl substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

9. The compound of Claim 1 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkoxy wherein the alkyl radical in the aralkyl substituent is not optionally substituted and wherein the aryl radical in the aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

10. The compound of Claim 9 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkoxy wherein the aryl radical in the aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, and $-R^8-N(R^7)_2$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, or haloalkyl;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

11. The compound of Claim 10 selected from the group consisting of the following:

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-benzyloxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-benzyloxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxy-8-methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxy-8-methoxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(4-methoxycarbonyl)benzyloxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(4-carboxy)benzyloxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(3-methoxycarbonyl)benzyloxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)benzyloxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline; and

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline.

12. The compound of Claim 1 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkoxy wherein the alkyl radical in the aralkoxy substituent is substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^6-OR^7$, $-R^6-C(O)OR^7$, $-R^6-C(O)N(R^7)_2$, $-R^6-C(O)R^7$, $-R^6-N(R^7)_2$, $-R^6-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^6-N(R^7)C(O)OR^8$), and wherein the aryl radical in the aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^6-OR^7$, $-R^6-C(O)OR^7$, $-R^6-C(O)N(R^7)_2$, $-R^6-C(O)R^7$, $-R^6-N(R^7)_2$, $-R^6-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^6-N(R^7)C(O)OR^8$, $-R^6-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^6-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

13. The compound of Claim 12 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkoxy wherein the alkyl radical in the aralkoxy substituent is substituted by $-R^8-C(O)OR^7$, and wherein the aryl radical in the aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo and $-R^8-OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, amino, monoalkylamino, or dialkylamino;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

14. The compound of Claim 13 selected from the group consisting of the following:

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-methoxycarbonyl)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-methoxycarbonyl)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-chloro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-naphth-1-yl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-methoxycarbonyl-1-phenyl)methoxyquinoline in acetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in acetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-8-fluoro-4-(1-carboxy-1-(2-fluoro)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(1-ethoxycarbonyl-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-8-fluoro-4-(1-carboxy-1-(4-chloro)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-8-fluoro-4-(1-carboxy-1-(3-methoxy)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6,8-difluoro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-dimethylamino-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-chloro-6-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-chloro-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-methoxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(methoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethylaminocarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(furan-2-ylcarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

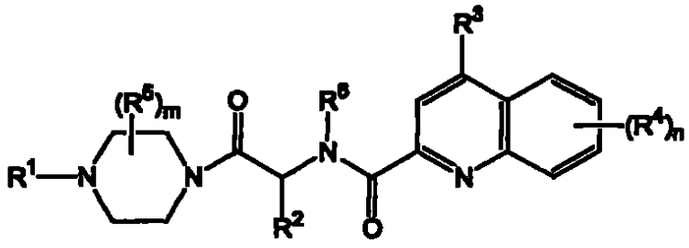
2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(phenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline; and

2-[1*S*-(4-(phenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid.

15. A pharmaceutical composition useful in treating a mammal having a disease-state characterized by thrombotic activity, which composition comprises a pharmaceutically acceptable excipient and a compound of formula (I):



(I)

wherein:

m and n are independently 1 to 4;

R^1 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, aryloxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylaminocarbonyl, or heterocyclylcarbonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, haloalkylsulfonylaminoalkyl, carboxyalkylthioalkyl, alkoxycarbonylalkylthioalkyl,

carboxyalkyl, (carboxy)(hydroxy)alkyl, carboxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, carboxyalkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aralkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkylaminocarbonylalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, (carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, or heterocyclylalkyl;

R^3 is aryl or aryloxy each independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

or R^3 is aralkyl or aralkoxy, wherein the alkyl radical in the aralkyl or aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the aryl radical in the aralkyl or aralkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

each R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

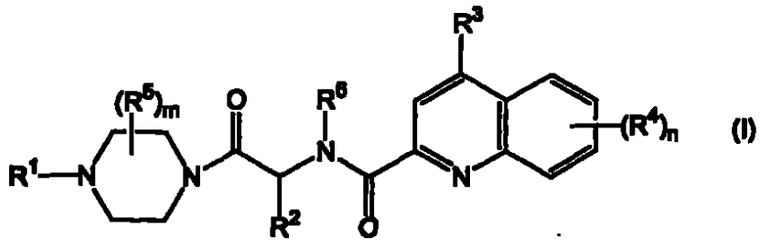
each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of individual stereoisomers, or a racemic mixture;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A method of treating a disease-state characterized by thrombotic activity, which method comprises administering to a mammal having a disease-state characterized by thrombotic activity a therapeutically effective amount of a compound of formula (I):



(I)

wherein:

m and n are independently 1 to 4;

R^1 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, aryloxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylaminocarbonyl, or heterocyclylcarbonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, haloalkylsulfonylaminoalkyl, carboxyalkylthioalkyl, alkoxycarbonylalkylthioalkyl, carboxyalkyl, (carboxy)(hydroxy)alkyl, carboxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, carboxyalkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aralkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkylaminocarbonylalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, (carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, or heterocyclylalkyl;

R^3 is aryl or aryloxy each independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

or R^3 is aralkyl or aralkoxy, wherein the alkyl radical in the aralkyl or aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the aryl radical in the aralkyl or aralkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

each R^6 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

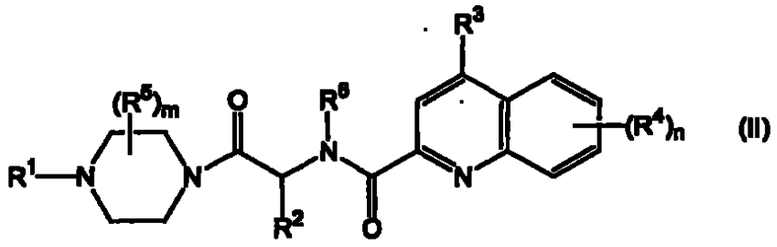
each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of individual stereoisomers, or a racemic mixture;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A compound of formula (II):



(II)

wherein:

m and n are independently 1 to 4;

R^1 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, aryloxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylaminocarbonyl, or heterocyclylcarbonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, haloalkylsulfonylaminoalkyl, carboxyalkylthioalkyl, alkoxycarbonylalkylthioalkyl, carboxyalkyl, (carboxy)(hydroxy)alkyl, carboxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, carboxyalkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aralkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkylaminocarbonylalkyl,

(alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, (carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, or heterocyclylalkyl;

R^3 is heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^6-OR^7$, $-R^6-C(O)OR^7$, $-R^6-C(O)N(R^7)_2$, $-R^5-C(O)R^7$, $-R^6-N(R^7)_2$, $-R^6-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^6-N(R^7)C(O)OR^8$, $-R^6-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^6-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

or R^3 is heteroarylalkoxy, wherein the alkoxy radical in the heteroarylalkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^6-OR^7$, $-R^6-C(O)OR^7$, $-R^6-C(O)N(R^7)_2$, $-R^6-C(O)R^7$, $-R^6-N(R^7)_2$, $-R^6-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^6-N(R^7)C(O)OR^8$), and wherein the heteroaryl radical in the heteroarylalkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^6-OR^7$, $-R^6-C(O)OR^7$, $-R^6-C(O)N(R^7)_2$, $-R^6-C(O)R^7$, $-R^6-N(R^7)_2$, $-R^6-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^6-N(R^7)C(O)OR^8$, $-R^6-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^6-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

each R^6 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^8 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of individual stereoisomers, or a racemic mixture;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The compound of Claim 17 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

~~R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;~~

R^3 is heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, $-R^6-OR^7$, $-R^6-C(O)OR^7$, $-R^6-C(O)N(R^7)_2$, and $-R^6-N(R^7)_2$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, amino, monoalkylamino, or dialkylamino;

R^5 is hydrogen;

R^9 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^6 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

19. The compound of Claim 18, namely, 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)quinoline in trifluoroacetic acid.

20. The compound of Claim 17 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is heteroarylalkoxy, wherein the alkoxy radical in the heteroarylalkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo and $-R^6-C(O)OR^7$, and wherein the heteroaryl radical in the heteroarylalkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, $-R^6-OR^7$, $-R^6-C(O)OR^7$, $-R^6-C(O)N(R^7)_2$, and $-R^6-N(R^7)_2$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, amino, monoalkylamino, or dialkylamino;

R^5 is hydrogen;

R^9 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^6 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

21. The compound of Claim 20 selected from the group consisting of the following:

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(5-methylisoxaxol-3-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-methylthiazol-4-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

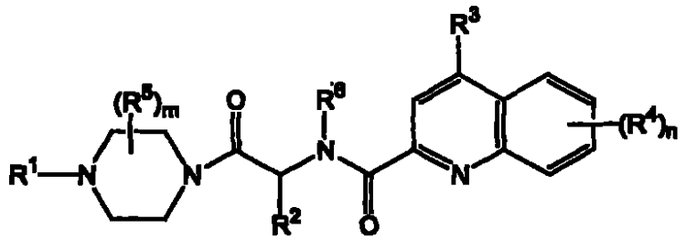
2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-methoxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-ethoxycarbonyl-1-chloro)methoxyquinoline;

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-fluoro-4-(1-carboxy-1-thien-3-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-(5-methylisoxazol-3-yl)methoxyquinoline; and

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-(2-methylthiazol-4-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid.

22. A pharmaceutical composition useful in treating a mammal having a disease-state characterized by thrombotic activity, which composition comprises a pharmaceutically acceptable excipient and a compound of formula (II):



(II)

wherein:

m and n are independently 1 to 4;

R^1 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, aryloxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylaminocarbonyl, or heterocyclylcarbonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, haloalkylsulfonylaminoalkyl, carboxyalkylthioalkyl, alkoxycarbonylalkylthioalkyl, carboxyalkyl, (carboxy)(hydroxy)alkyl, carboxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, carboxyalkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aralkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkylaminocarbonylalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, (carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, or heterocyclylalkyl;

R^3 is heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^6-OR^7$, $-R^6-C(O)OR^7$,

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

or R^3 is heteroarylalkoxy, wherein the alkoxy radical in the heteroarylalkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the heteroaryl radical in the heteroarylalkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

each R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

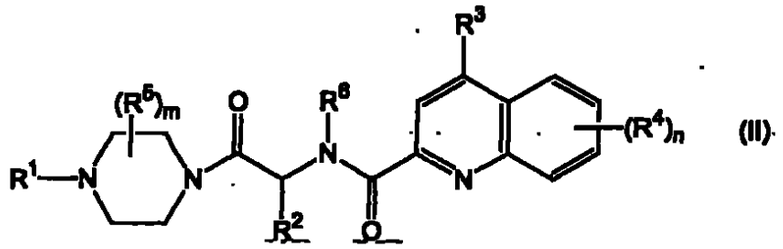
each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of individual stereoisomers, or a racemic mixture;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. A method of treating a disease-state characterized by thrombotic activity, which method comprises administering to a mammal having a disease-state characterized by thrombotic activity a therapeutically effective amount of a compound of formula (II):



(II)

wherein:

m and n are independently 1 to 4;

R^1 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, aryloxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylaminocarbonyl, or heterocyclylcarbonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, haloalkylsulfonylaminoalkyl, carboxyalkylthioalkyl, alkoxycarbonylalkylthioalkyl, carboxyalkyl, (carboxy)(hydroxy)alkyl, carboxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, carboxyalkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aralkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkylaminocarbonylalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, (carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, or heterocyclylalkyl;

R^3 is heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^6-OR^7$, $-R^6-C(O)OR^7$, $-R^6-C(O)N(R^7)_2$, $-R^6-C(O)R^7$, $-R^6-N(R^7)_2$, $-R^6-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^6-N(R^7)C(O)OR^8$, $-R^6-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^6-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

or R^3 is heteroarylalkoxy, wherein the alkoxy radical in the heteroarylalkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^6-OR^7$, $-R^6-C(O)OR^7$, $-R^6-C(O)N(R^7)_2$, $-R^6-C(O)R^7$, $-R^6-N(R^7)_2$, $-R^6-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^6-N(R^7)C(O)OR^8$), and wherein the heteroaryl radical in the heteroarylalkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^6-OR^7$, $-R^6-C(O)OR^7$, $-R^6-C(O)N(R^7)_2$, $-R^6-C(O)R^7$, $-R^6-N(R^7)_2$, $-R^6-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^6-N(R^7)C(O)OR^8$, $-R^6-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^6-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

each R^6 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

~~R^8 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;~~

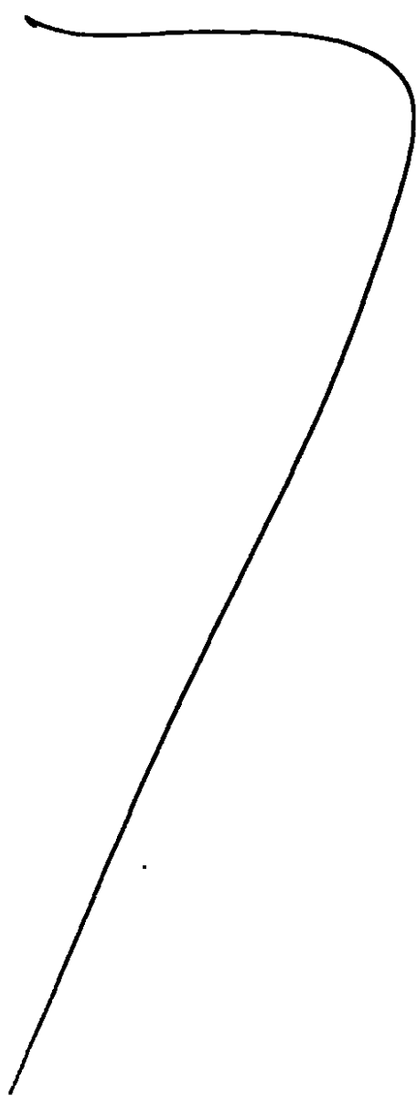
each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^5 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

each R^6 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of individual stereoisomers, or a racemic mixture;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/39079

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4709 C07D215/22 C07D413/12 C07D417/12 C07D409/12
C07D215/48 A61P9/10 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 739 886 A (LG CHEMICAL LIMITED) 30 October 1996 (1996-10-30) claims 1-4; example 51	1-23
Y	WO 94/18185 A (PENTAPHARM AG ;STUERZEBECHER JOERG (DE); VIEWEG HELMUT (DE); WIKST) 18 August 1994 (1994-08-18) claims 1,2,16; example 1	1-23
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 May 2004	11/05/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Schuemacher, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/39079

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KAMM W ET AL: "TRANSPORT OF PEPTIDOMIMETIC THROMBIN INHIBITORS WITH A 3-AMIDINO-PHENYLALANINE STRUCTURE: PERMEABILITY AND EFFLUX MECHANISM IN MONOLAYERS OF A HUMAN INTESTINAL CELL LINE (CACO-2)" PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 18, no. 8, 2001, pages 1110-1118, XP009003114 ISSN: 0724-8741 figure 1; examples 10,11	1-23
Y	PIERCE A C ET AL: "Estimation of Binding Affinities for Selective Thrombin Inhibitors via Monte Carlo Simulations" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 44, no. 7, 2001, pages 1043-1050, XP002226501 ISSN: 0022-2623 figure 2; example 12	1-23
A	US 4 258 192 A (OKAMOTO SHOSUKE ET AL) 24 March 1981 (1981-03-24) claim 1; example 1	1-23
A	US 5 346 907 A (KERWIN, JAMES F., JR. ET AL) 13 September 1994 (1994-09-13) claim 1	1,17
P,X	WO 02/098856 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 12 December 2002 (2002-12-12) the whole document	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/39079

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 16 and 23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/39079

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0739886 A	30-10-1996	AU 696380 B2	10-09-1998
		CA 2188690 A1	23-04-1998
		WO 9749673 A1	31-12-1997
		NZ 299659 A	19-12-1997
		AU 7048196 A	07-05-1998
		EP 0739886 A2	30-10-1996
		JP 2844329 B2	06-01-1999
		JP 8301833 A	19-11-1996
		JP 11005780 A	12-01-1999
		US 5747535 A	05-05-1998
		AT 251146 T	15-10-2003
		DE 69630160 D1	06-11-2003
		ES 2202385 T3	01-04-2004
		KR 173034 B1	30-03-1999
		US 5977114 A	02-11-1999
		US 5985899 A	16-11-1999
		RU 2142939 C1	20-12-1999
WO 9418185 A	18-08-1994	AT 223392 T	15-09-2002
		AU 5878194 A	29-08-1994
		CA 2133761 A1	18-08-1994
		WO 9418185 A1	18-08-1994
		CZ 9402459 A3	18-10-1995
		DE 59410179 D1	10-10-2002
		EP 0635008 A1	25-01-1995
		HU 68042 A2	22-03-1995
		JP 7509731 T	26-10-1995
		US 5607937 A	04-03-1997
US 4258192 A	24-03-1981	US 4201863 A	06-05-1980
US 5346907 A	13-09-1994	EP 0336356 A2	11-10-1989
		EP 0442878 A1	28-08-1991
		JP 3503650 T	15-08-1991
		WO 8910355 A1	02-11-1989
		CA 2062755 A1	08-01-1991
		EP 0480969 A1	22-04-1992
		GR 90100516 A ,B	10-12-1991
		IE 902295 A1	16-01-1991
		JP 4506660 T	19-11-1992
		PT 94623 A	20-03-1991
		WO 9100725 A2	24-01-1991
WO 02098856 A	12-12-2002	US 2003060474 A1	27-03-2003
		EP 1412349 A2	28-04-2004
		WO 02098856 A2	12-12-2002

(12) Publicación de la solicitud internacional bajo PCT
(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
(43) Fecha de publicación internacional : 24 dejunio de 2004 (24.06.2004)
(10) Número de publicación internacional: **WO 2004/052366 A1**

(51) **Clasificación internacional de patentes: A61K 31/4709**
C07D 215/22, 413/12, 417/12, 409/12, 215/48, A 61P 9/10, 7/02
(21) **Número de solicitud internacional:** PCT/US2003/039079
(22) **Fecha de presentación internacional:** 9 de diciembre de 2003 (09.12.2003)
(25) **Idioma de la presentación:** inglés
(26) **Idioma de la publicación:** inglés
(30) **Antecedentes de prioridad:**
60/432,792 11 de diciembre de 2002 (11.12.2002) US
(71) **Solicitante** (para todos los estados designados excepto los EE.UU.): **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT** [de/de]; mÜLLERSTRASSE 178,.13342 bERLIN (de).
(72) **Inventores/sOLICITANTES** (solo para los EE.UU.: **BRYANT, Judi** [US/US], 318 Via Recodo, Mill Valley, CA 94941(US), **BUCKMANN, Brad** [US/US]; 2042 Leimert Blvd., Oakland, CA 94602 (US). **ISLAM, Imadul** [US/US]; 165 Caprice Circle, Hercules, CA 94547)US). **MOHAN, Raju** [US/US]; 3125 Caminito Ricardo, Encinitas, CA 92024 (US). **MORRISSEY, Michael** [US/US]; 129 Alta Vista Way, Danville, CA 94506 (US). **WEI, Guo, Ping** [US/US]; 326 Langton Court, San Ramon, CA 94583 (US). **XU, Wei** [CN/US]; 327 Glasgow Circle, Danville, CA 94526 (US). **YUAN, Shendong** [CN/US]: 3400 Richmond Parkway, Apt #1409, Richmond, CA 94806 (US)
(74) **Agente: HERMENAU, Ronald, S.;** Berlex Biosciences, 2600 Hilltop Drive, P.O. Box 4099, Richmond, CA 94804 (US)
(81) **Estados designados** (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
(84) **Estados designados** (regional): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

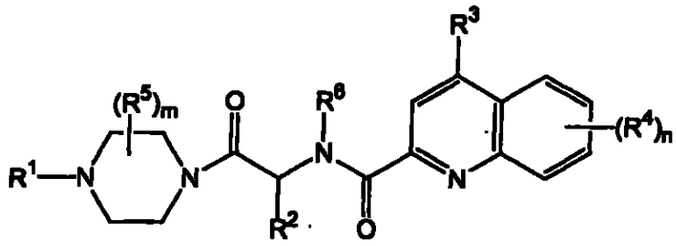
Publicado:
- con el informe de búsqueda internacional
- antes del vencimiento del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y a ser republicada en caso de recibirse modificaciones

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations") al comienzo de cada edicion regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) **Título:** Compuestos de 2-aminocarbonil-quinolina como antagonistas del receptor de difosfato de adenosina en plaquetas

(57) **Resumen:**

Los compuestos de la fórmula:



donde m, n, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^6 tienen los valores que se definen en la memoria descriptiva, son útiles como inhibidores del difosfato de adenosina plaquetario. También se describen composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, los métodos para usar estos compuestos como agentes antitrombóticos y los procesos para sintetizar estos compuestos.

COMPUESTOS DE 2-AMINOCARBONIL-QUINOLINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE DIFOSFATO DE ADENOSINA EN PLAQUETAS

Esta solicitud reivindica prioridad sobre la Solicitud Provisional de los EEUU con N° de Acta 60/432792, presentada el 11 de Diciembre de 2002, que se incorpora por completo en la presente documentación a modo de referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con derivados de quinolina, con su uso como antagonistas del receptor plaquetario de difosfato de adenosina, con composiciones que los contienen y con procesos para prepararlos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las plaquetas interactúan con los sistemas de coagulación y fibrinólisis en el mantenimiento de la hemostasis y en la patogénesis de la trombosis y la tromboembolia. Las plaquetas se adhieren rápidamente al tejido vascular dañado y liberan una variedad de factores protrombóticos, quimiotácticos y mitogénicos, cuyo objeto es promover la hemostasis y la curación de las lesiones. Las plaquetas también tienen una participación importante en la trombosis arterial, una causa común de muerte e incapacidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se han usado exitosamente inhibidores de plaquetas para la prevención secundaria de la trombosis arterial en pacientes con

enfermedades coronarias, cerebrales y vasculares periféricas.

Las plaquetas se adhieren al endotelio expuesto una vez que aparecen lesiones en las paredes de los vasos, uniéndose al factor de von Willebrand factor (vWf) y al colágeno. Esto induce un cambio de forma en las plaquetas, de una forma discoidal a una forma redonda con pseudopodios, lo que refuerza la adhesión y la agregación de las plaquetas. La vía final común para la agregación de las plaquetas es la activación del receptor de fibrinógeno (GPIIb-IIIa). Como resultado de esto pueden unirse las moléculas diméricas de fibrinógeno presentes en el plasma con el fin de unir las plaquetas unas con otras y formar agregados.

Las plaquetas activadas secretan sus contenidos granulares, muchos de los cuales actúan directamente sobre las células sanguíneas, incluyendo las plaquetas mismas y el endotelio. Las plaquetas contienen varios tipos de gránulos de secreción. Estos gránulos densos contienen difosfato de adenosina ("ADP"), trifosfato de adenosina ("ATP") y serotonina. Los gránulos α contienen varias proteínas específicas para plaquetas (factor plaquetario 4 y β-tromboglobulina), factores de crecimiento (PDGF, TGF-β, EGF y ECGF) y factores de coagulación (fibrinógeno, Factor V y vWf). Las plaquetas también secretan productos de ácido araquidónico con actividad biológica. El TxA_2 es bien

conocido: es inhibido por la aspirina mediante la inactivación irreversible de las ciclooxigenasas que producen TxA_2.

Muchos estímulos, tales como la trombina, el colágeno, el ADP y el tromboxano A2 (TxA_2), activan las plaquetas al unirse a sus receptores celulares de superficie. Muchos de estos receptores son receptores unidos a proteínas G. Se ha demostrado que la activación de las proteínas G es un suceso esencial en la activación de las plaquetas. Por ejemplo, las plaquetas de ratones Gq-/- no se agregan en respuesta a la trombina, el colágeno, el ADP o el TxA_2 (Offermans, S. *et al.*, *Nature* (1998), Vol. 389, No. 11, pp. 183-185). Se han elucidado muchos sucesos de señalización posteriores, incluyendo la activación de la fosfolipasa-C (PLC) y la protein quinasa C, el incremento en la concentración de calcio intracelular, la disminución en el nivel de AMPc y la fosforilación de la tirosina.

El ADP tiene una participación fundamental en la activación de las plaquetas. El ADP no solamente provoca la agregación primaria de las plaquetas, sino que también es responsable de la agregación secundaria posterior a la activación por otros agonistas, tales como la trombina y el colágeno. El ADP está contenido en concentraciones muy elevadas en los gránulos densos de las plaquetas, luego es

liberado cuando se activan las plaquetas para reforzar la agregación plaquetaria.

La activación plaquetaria inducida por ADP tiene una participación importante en el mantenimiento de la hemostasis normal. Se han relacionado varios trastornos hemorrágicos congénitos con la cantidad disminuida receptores de ADP plaquetarios y las deficiencias en la agregación plaquetaria inducida por ADP. Los pacientes con "enfermedades en las reservas de almacenamiento", debidas a los defectos en el almacenamiento de nucleótidos y/o la secreción de éstos a partir de los gránulos densos de las plaquetas, presentan una agregación plaquetaria alterada en respuesta al colágeno y otros estímulos, debido a los efectos de amplificación por el ADP.

La activación plaquetaria inducida por ADP también tiene una participación clave en el inicio y la propagación de la trombosis. Se ha demostrado que la administración de ADP induce la formación de trombos en las vénulas mesentéricas de ratas y ratones. En contraste, se ha demostrado que la enzimas removedoras de ADP reducen dramáticamente el depósito de plaquetas sobre el colágeno e inhiben la trombosis inducida por láser en arteriolas y vénulas mesentéricas de rata, lo que apoya la teoría de que el ADP participa en la mediación del reclutamiento de plaquetas durante la formación de trombos. Se han descripto

varios sucesos de señalización temprana inducidos por ADP en plaquetas. Éstos incluyen un incremento transitorio en el calcio libre en el citoplasma, una inhibición de la adenilato ciclasa mediante la activación de G2, un incremento en el pH del citosol mediante la activación del intercambio de Na+/H+, y la exposición de los sitios de unión a plaqueta a la protein quinasa C independiente de fibrinógeno C. Si bien estos sucesos de señalización contribuyen colectivamente a la agregación plaquetaria, la función específica de cada uno es aún un objeto de las investigaciones actuales.

El modelo actual de activación plaquetaria inducida por ADP comprende dos receptores purinérgicos unidos a proteínas G, uno de los cuales está relacionado con la activación de la vía de la fosfolipasa C ($P2Y_1$) y el otro está relacionado con la inhibición de la adenilato ciclasa ($P2Y_{AC}$). $P2Y_{Ac}$ es el mejor blanco para un antagonista de receptores de ADP debido a varias razones. Primero, $P2Y_{AC}$ es predominantemente específico para plaquetas. Segundo, es necesario para la agregación inducida por ADP. Tercero, tiene una participación importante en el mantenimiento de la agregación inducida por trombina o colágeno. Finalmente, es el blanco molecular para drogas anti-agregación, tales como el Clopidogrel y la Ticlopidina. Se ha demostrado que ambas drogas son eficaces en varios modelos de trombosis. Sin

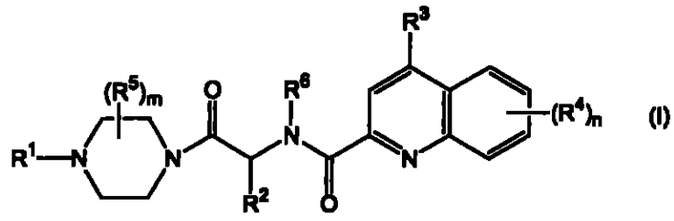
embargo, se ha demostrado que el Clopidogrel és un inhibidor irreversible de la agregación plaquetaria, con un inicio de acción lento. De forma similar, se ha demostrado que los análogos de ATP AR-C67085 y AR-C69931 MX, que son antagonistas potente de la agregación plaquetaria inducida por ADP, también son efectivos en modelos de trombosis, y actualmente están siendo sometidos a investigaciones clínicas. Todos estos hallazgos indican que el ADP es un mediador crítico de la formación de trombos arteriales, por lo que constituye un blanco excelente para la intervención antitrombótica.

Cuando se comparan las propiedades de los inhibidores de plaquetas orales actuales, tales como la aspirina, el Clopidogrel y la Ticlopidina, está claro que, si bien son relativamente seguros, los inhibidores de plaquetas orales actuales son sólo moderadamente efectivos para prevenir las complicaciones trombóticas con en pacientes con enfermedades vasculares subyacentes. Está claro que en este campo existe la necesidad de un inhibidor del receptor de ADP plaquetario ($P2Y_{AC}$) potente, selectivo, reversible y activo en el ambiente oral.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la invención son antagonistas del receptor de ADP plaquetario $P2Y_{AC}$, y por consiguiente, son útiles para tratar estados de enfermedad caracterizados por

actividad trombótica, lo que los hace útiles como agentes antitrombóticos en el tratamiento y la prevención de la trombosis. Por consiguiente, en un aspecto, la invención se relaciona con compuestos seleccionados del grupo que consiste en la siguiente fórmula (I):



(I)

donde:

m y n son independientemente entre 1 y 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, ariloxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilsulfonilalquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilsulfonilaminoalquilo, carboxialquiltioalquilo, alcoxicarbonilalquiltioalquilo, carboxialquilo, (carboxi)(hidroxi)alquilo, carboxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo,

aralcoxicarbonilalquilo, carboxialcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aralcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilaminocarbonilalquilo, (alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, (carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, o heterociclilalquilo;

R^3 es arilo o ariloxilo, cada uno sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$;

o R^3 es aralquilo o aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralquilo o aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$, y donde el radical arilo en el sustituyente de aralquilo o aralcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-$

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

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

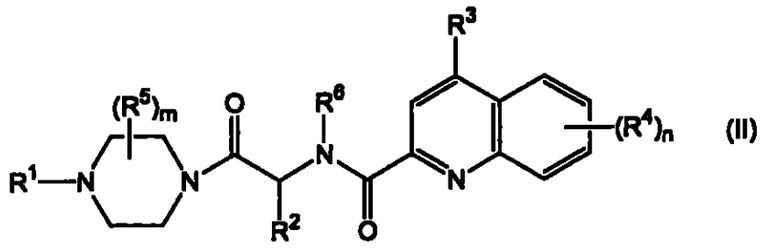
cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo;

como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica;

o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

En otro aspecto, esta invención incluye compuestos seleccionados del grupo que consiste en la siguiente fórmula (II):



(II)

donde:

m y n son independientemente entre 1 y 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, ariloxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilsulfonilalquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilsulfonilaminoalquilo, carboxialquiltioalquilo, alcoxicarbonilalquiltioalquilo,

carboxialquilo, (carboxi)(hidroxi)alquilo, carboxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, carboxialcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aralcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilaminocarbonilalquilo, (alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, (carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, o heterociclilalquilo;

R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

o R^3 es heteroariloalcoxilo, donde el radical alcoxilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R9-N(R^7)C(O)OR^9$), y donde el radical heteroarilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

14

alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo;

como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica;
o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

En otro aspecto, esta invención se relaciona con composiciones farmacéuticas útiles para tratar un mamífero que tiene un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica, donde la composición comprende un excipiente aceptable para el uso farmacéutico y un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II) como se definió con anterioridad.

En otro aspecto, esta invención se relaciona con métodos para tratar estados de enfermedad caracterizados por actividad trombótica, donde los métodos comprenden administrar a un mamífero que tiene un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica una cantidad efectiva para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) o formula (II) como se definió con anterioridad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

Como se los usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, y a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados:

Un "alquilo" designa un radical con una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste exclusivamente

en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tiene entre uno y ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un único enlace, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propil), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butil), y semejantes. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, se comprende que, para los radicales que contienen un grupo alquilo sustituido, como se define más adelante, esta sustitución puede ocurrir en cualquier carbono del grupo alquilo.

Una "cadena de alquileno" designa una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada que consiste solamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, y que tiene entre uno y ocho átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, y semejantes.

Un "alquilcarbonilo" designa un radical de fórmula -C(O)-R_a, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, y semejantes.

Un "alquilcarbonilamino" designa un radical de fórmula -N(H)-C(O)-R3a, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, y semejantes.

Un "alquiltiol" designa un radical de fórmula -S-R_a, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metiltiol, etiltiol, n-propiltiol, y semejantes.

Un "alquilsulfonilalquilo" designa un radical de fórmula -R_aS(O)$_2$-R_a, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metilsulfonilmetilo, 2-metilsulfoniletilo, 2-etilsulfonilpropilo, y semejantes.

Un "alcoxilo" designa un radical de fórmula -OR_a, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, 1-metiletoxilo (iso-propoxilo), n-butoxilo, n-pentoxilo, 1,1-dimetiletoxilo (t-butoxilo), y semejantes.

Un "alcoxicarbonilo" designa un radical de fórmula -C(O)OR_a, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, y semejantes.

Un "alcoxicarbonilalquilo" designa un radical de fórmula -R_a-C(O)OR_a, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilmetilo, (1,1-dimetiletoxi)carbonilmetilo, 2-(metoxicarbonil)etilo, y semejantes.

Un "alcoxicarbonilaminocarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)-N(H)-C(O)OR_a$, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilaminocarbonilo, etoxicarbonilaminocarbonilo, n-mepoxicarbonilaminocarbonilo, y semejantes.

Un "alcoxialcoxialquilcarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)-R_a-O-R_a-O-R_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, 2-(etoxi)etoximetilcarbonilo, 3-(2-(n-butoxi)etoxi)propilcarbonilo, y semejantes.

Un "alcoxicarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-C(O)OR_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilmetilo, 2-(etoxicarbonil)etilo, 2-(metoxicarbonil)propilo, y semejantes.

Un "alcoxicarbonilalcoxilo" designa un radical de fórmula $-O-R_a-C(O)OR_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilmetoxilo, 2-(etoxicarbonil)etoxilo, 2-(metoxicarbonil)propoxilo, y semejantes.

Un "alcoxicarbonilalquilcarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)-R_a-C(O)OR_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilmetilcarbonilo, 2-

(etoxicarbonil)etilcarbonilo, 2-(metoxicarbonil)propilcarbonilo, y semejantes.

Un "alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-C(O)-N(H)-R_a-C(O)OR_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilmetilo, 2-(etoxicarbonil)etilaminocarbonilmetilo, 2-(2-(metoxicarbonil)propilaminocarbonil)propilo, y semejantes.

Un "alcoxicarbonilalquiltioalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-S-R_a-C(O)OR_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilmetiltiometilo, 2-(etoxicarbonil)etiltiometilo, 2-(2-(metoxicarbonil)propiltio)propilo, y semejantes.

Un "alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-C(O)-O-R_a-C(O)OR_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilmetoxilo, 2-(etoxicarbonil)etoxicarbonilmetilo, 3-(2-(metoxicarbonil)propoxicarbonil)propilo, y semejantes.

Un "(alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_aC(O)-N(R_a)-R_a-C(O)OR_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, (metoxicarbonilmetil)(metil)aminocarbonilmetilo, 2-

((etoxicarbonilmetil)(metil)aminocarbonil)etilo, y semejantes.

Un "amino" designa el radical $-NH_2$.

Un "aminoalquilo" designa un radical de fórmula $-R_aNH_2$, por ejemplo, aminometilo, 2-aminometilo, 2-aminopropilo, y semejantes.

Un "aminocarbonilo" designa el radical $-C(O)NH_2$.

Un "aminocarbonilalcoxilo" designa un radical de fórmula $-O-R_aC(O)NH_2$, por ejemplo, aminocarbonilmetoxilo, 2-(aminocarbonil)etoxilo, 2-(aminocarbonil)propoxilo, y semejantes.

Un "aminocarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-C(O)NH_2$, por ejemplo, aminocarbonilmetilo, 2-(aminocarbonil)etilo, 2-(aminocarbonil)propilo, y semejantes.

Un "arilo" designa un radical fenilo o naftilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") incluye los radicales arillo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, donde cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo, cada R^8

es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada, y cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo, como se define en la presente documentación.

Un "aralquilo" designa un radical de fórmula $-R_aR_b$, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, sustituido por R_b, un radical arilo, como se definió con anterioridad, por ejemplo, bencilo. El radical R_a puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), donde cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo, cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada, y cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo, como se define en la presente documentación. El radical R_b puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^7-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^7-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, donde cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo, cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada, y cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo, como se define en la presente documentación.

72

Un "ariloxilo" designa un radical de fórmula $-OR_b$, donde R_b es un radical arilo opcionalmente sustituido como se definió con anterioridad, por ejemplo, fenoxilo.

Un "arilcarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)-R_b$, donde R_b es un radical arilo opcionalmente sustituido como se definió con anterioridad, por ejemplo, fenilcarbonilo, (4-acetilaminofenil)carbonilo, (2-metoxifenil)carbonilo, y semejantes. Para R^1, los radicales arilcarbonilo preferidos son aquellos radicales donde el grupo R_b está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acetilamino, carboxilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, haloalcoxilo, alcoxilo, y alquilo.

Un "ariloxicarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)OR_b$, donde R_b es un radical arilo opcionalmente sustituido como se definió con anterioridad, por ejemplo, fenoxicarbonilo.

Un "ariloxialquilcarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)OR_bR_a$, donde R_a es un radical alquilo, como se definió con anterioridad, sustituido por R_b, un radical arilo opcionalmente sustituido, como se definió con anterioridad, por ejemplo, fenoximetilcarbonilo, (2-fenoxietil)carbonilo, y semejantes.

Un "aralcoxilo" designa un radical de fórmula $-OR_e$, donde R_e es un radical aralquilo opcionalmente sustituido

como se definió con anterioridad, por ejemplo, benciloxilo, 3-fenilpropoxilo, y semejantes.

Un "aralcoxialquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-OR_e$, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad y R_e es un radical aralquilo opcionalmente sustituido como se definió con anterioridad, por ejemplo, benciloximetilo, 2-(benciloxi)etilo, 2-(benciloxi)propilo, y semejantes.

Un "aralcoxicarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)OR_e$, donde R_e es un radical aralquilo opcionalmente sustituido como se definió con anterioridad, por ejemplo, benciloxicarbonilo, y semejantes.

Un "aralcoxicarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-C(O)OR_e$, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad y R_e es un radical aralquilo opcionalmente sustituido como se definió con anterioridad, por ejemplo, benciloxicarbonilmetilo, 2-(benciloxicarbonil)etilo, 3-((naftalen-2-il)oxi)carbonil)propilo, y semejantes.

Un "aralcoxicarbonilaminoalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-N(H)-C(O)OR_e$, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad y R_e es un radical aralquilo opcionalmente sustituido como se definió con anterioridad, por ejemplo, benciloxicarbonilaminometilo, 2-

(benciloxicarbonilamino)etilo, 2-(benciloxicarbonilamino)propilo, y semejantes.

Un "carboxilo" designa el radical -C(O)OH.

Un "carboxialquilo" designa un radical de fórmula $-R_a$-C(O)OH, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 2-carboxipropilo y semejantes.

Un "carboxialcoxilo" designa un radical de fórmula -O-R_a-C(O)OH, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, carboximetoxilo, 2-carboxietoxilo, 2-carboxipropoxilo, y semejantes.

Un "carboxialquilcarbonilo" designa un radical de fórmula -C(O)-R_a-C(O)OH, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, 2-carboxietilcarbonilo, carboximetilcarbonilo, 3-carboxipropilcarbonilo, y semejantes.

Un "carboxialquilamino" designa un radical de fórmula -N(H)-R_a-C(O)OH, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, carboximetilamino, 2-carboxietilamino, 3-carboxipropilamino, y semejantes.

Un "carboxialquilaminocarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a$-C(O)-N(H)-R_a-C(O)OH, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, carboximetilaminocarbonilmetilo, 2-(carboximetilaminocarbonil)etilo, 2-(2-

carboxietil)aminocarbonil)etilo, 3-(2-carboxietil)aminocarbonil)butilo, y semejantes.

Un "carboxialquiltioalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-S-R_a-C(O)OH$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, carboximetiltiometilo, (1-carboxietil)tiometilo, 2-((1-carboxipropil)tio)etilo, y semejantes.

Un "carboxialcoxialquilo" designa un radical de fórmula $-R_aO-R_aC(O)OH$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, 2-(carboximetoxi)etilo, (2-carboxietoxi)metilo, 3-(2-carboxipropoxi)propilo, y semejantes.

Un "carboxialcoxicarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_aC(O)-O-R_aC(O)OH$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, carboximetoxicarbonilmetilo, 2-(carboximetoxicarbonil)etilo, 2-((2-carboxietoxi)carbonil)propilo, y semejantes.

Un "cicloalquilo" designa un radical monocíclico o bicíclico estable de entre 3 y 10 miembros que está saturado, y que consiste exclusivamente en átomos de carbono e hidrógeno, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutilo, ciclohexilo, decalinilo y semejantes. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" incluye los radicales

cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, donde cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo, cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada, y cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo, como se define en la presente documentación.

Un "cicloalquilcarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)-R_c$, donde R_c es un radical cicloalquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, ciclobutilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, y semejantes. Para R^1, un radical cicloalquilcarbonilo preferido es aquél radical donde el grupo R_c está opcionalmente sustituido por un grupo fenilo.

Un "(carboxi)(hidroxi)alquilo" designa un radical de fórmula $-R_a(OH)-C(O)OH$, donde R_a es un radical alquilo definido previamente sustituido por un radical hidroxilo y un radical carboxilo, como se define en la presente documentación, por ejemplo, 1-carboxi-3-hidroxipropilo, 2-carboxi-4-hidroxibutilo, 1-carboxi-5-hidroxipent-2-ilo, y semejantes.

Un "(carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-C(O)-N(R_a)-R_aC(O)OH$, donde

cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, y donde el átomo de nitrógeno está sustituido por el grupo R_a y el grupo $-R_aC(O)OH$, por ejemplo, (carboxietil)(etil)aminocarbonilmetilo, 2-((2-carboxietil)(metil)aminocarbonil)etilo, y semejantes.

"Ciano" designa el radical $-C\equiv N$.

Un "dialquilamino" designa un radical de fórmula $-N(R_a)-R_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, y semejantes.

Un "dialquilaminocarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)-N(R_a)-R_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo, por ejemplo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, metil(etil)aminocarbonilo, y semejantes.

Un "dialquilaminoalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-N(Ra)-R_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, dimetilaminometilo, 2-(dietilamino)etilo, 3-(metil(etil)amino)propilo, y semejantes.

Un "dialquilaminoalcoxilo" designa un radical de fórmula $-O-R_a\ N(R_a)-R_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, dimetilaminometoxilo, 2-(dietilamino)etoxilo, 3-(metil(etil)amino)propoxilo, y semejantes.

28

Un "di(alquilcarbonil)amino" designa un radical de fórmula $-N(C(O)-R_a-C(O)-R_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, di(acetil)amino, di(etilcarbonil)amino, y semejantes.

Un "halo" designa bromo, cloro, iodo o fluoro.

Un "haloalquilo" designa un radical alquilo, como se definió con anterioridad, que está sustituido por uno o más radicales halo, como se definió con anterioridad, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo, y semejantes.

Un "haloalquilsulfonilaminoalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-N(H)-S(O)_2R_f$ donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad y R_f es un radical haloalquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, 2-(trifluorometoxisulfonilamino)etilo, 3-(trifluorometoxisulfonilamino)propilo, y semejantes.

Un "haloalcoxilo" designa un radical de fórmula $-OR_f$, donde R_f es un radical haloalquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, triclorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 1-fluorometil-2-fluoroetoxilo, 3-bromo-2-fluoropropoxilo, 1-bromometil-2-bromoetoxilo, y semejantes.

Un "haloalqueniloxilo" designa un radical de fórmula -OR^9, donde R_9 es un radical haloalquenilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, 1,2-difluoroeteniloxilo, 3-bromo-2-fluoroprop-1-eniloxilo, 1,2-dibromoeteniloxilo, y semejantes.

Un "haloalcoxicarbonilo" designa un radical de fórmula -$C(O)OR_f$, donde R_f es un radical haloalquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, difluorometoxicarbonilo, difluorometoxicarbonilo, triclorometoxicarbonilo, 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilo, 1-fluorometil-2-fluoroetoxicarbonilo, 3-bromo-2-fluoropropoxicarbonilo, 1-bromometil-2-bromoetoxicarbonilo, y semejantes.

"Hidroxilo" designa el radical-OH.

Un "hidroxialquilo" designa un radical alquilo, como se definió con anterioridad, que está sustituido por un radical hidroxilo, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, y semejantes.

Un "heterociclilo" designa un radical que comprende un anillo estable de entre 3 y 15 miembros que consiste en átomos de carbono y entre uno y cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los propósitos de esta invención, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico que puede incluir sistemas de anillos

fusionados o en puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede ser aromático o puede estar parcial o completamente esaturado. El radical heterociclilo puede estar unido a la estructure principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de estos radicales heterociclilo incluyen, sin limitaciones, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo, carbazolilo, cinolinilo, decahidroisoquinolilo, dioxolanilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indanilo, indolizinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo,

quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidrofurilo, triazinilo, tetrahidropiranilo, tienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, y sulfona de tiamorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" incluye los radicales heterociclilo, tal como se los definió con anterioridad, que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, donde cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo, cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada, y cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo, como se define en la presente documentación.

Un "heteroarilo" designa un radical heterociclilo como se definió con anterioridad, donde el radical heterociclilo es parcial o completamente aromático.

Un "heterociclilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_aR_h$, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad y R_h es un radical heterociclilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, imidazol-3-ilmetilo,

triazol-3-ilmetilo, 2-tetrazoliletilo, y semejantes. Para R^2, los radicales heterociclilalquilo preferidos son aquellos radicales donde R_h se selecciona del grupo que consiste en imidazolilo (opcionalmente sustituido por carboxialquilo), indolilo, triazolilo y tetrazolilo.

Un "heterociclilalcoxilo" designa un radical de fórmula $-O-R_a-R_h$, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad y R_h es un radical heterociclilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, 1-tetrazoliletoxilo, oxiranilmetoxilo, y semejantes. Para R^3, los radicales heterociclilalcoxilo preferidos son aquellos radicales donde R_h se selecciona del grupo que consiste en oxiranilo o tetrazolilo. Para R^4, los radicales heterociclilalcoxilo preferidos son aquellos radicales donde R_h es pirrolidinilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y carboxilo).

Un "heteroarilalcoxilo" designa un radical heterociclilalcoxilo, como se definió con anterioridad, donde el radical heterociclilo es parcial o completamente aromático.

Un "heterociclilcarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)-R_h$, donde R_h es un radical heterociclilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, furan-2-ilcarbonilo, piperidin-4-ilcarbonilo, tien-2-ilcarbonilo,

morfolin-4-ilcarbonilo, y semejantes. Para R^1, los radicales heterociclilcarbonilo preferidos son aquellos radicales donde R_h se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, piperidinilo, morfolinilo y piridinilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo y alquilo).

Un "monoalquilamino" designa un radical de fórmula -N(H)-R_a, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metilamino, etilamino, n-propilamino, y semejantes.

Un "monoalquilaminocarbonilo" designa un radical de fórmula -C(O)-N(H)-R_a, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, y semejantes.

Un "mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos, tales como gatos, perros, cerdos, ganado bovino, ovejas, cabras, caballos, conejos, y semejantes.

"Nitro" designa el radical-NO_2.

Como se los usa en la presente documentación, pueden identificarse los "métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica" a través de varios libros y bases de datos de referencia. Los libros y los tratados de referencia apropiados que detallan la síntesis de reactivos útiles en

la preparación de los compuestos de la presente invención, o que proporcionan referencias a artículos que describen esta preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandier et al., "Organic Functional Group Preparacións," 2ª edición, Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2ª edición, W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterociclic Chemistry", 2ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms y Structure", 4ª edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. También pueden identificarse reactivos específicos y análogos a través de los índices de sustancias químicas conocidas preparadas por el Servicio de Resúmenes Químicos de la Sociedad Química Americana, que está disponible en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como en bases de datos en línea (puede contactarse la Sociedad Química Americana, Washington, D.C., para obtener más detalles). Las sustancias químicas que son conocidas pero no están disponibles comercialmente en catálogos pueden prepararse en instalaciones de síntesis química a medida, y muchos de los proveedores de sustancias químicas convencionales (por ejemplo, aquellos indicados previamente) proporcionan servicios de síntesis a medida.

Las "prodrogas" designan compuestos que pueden convertirse bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto con actividad biológica de la invención. Por consiguiente, el término "prodroga" designa un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es aceptable para el uso farmacéutico. Una prodroga puede ser inactiva cuando se la administra a un sujeto que la necesita, pero es convertida in vivo en un compuesto activo de la invención. Típicamente, las prodrogas se transforman rápidamente in vivo para proporcionar el compuesto original de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. El compuesto de prodroga comúnmente presenta ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación demorada en un organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design or Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

Se proporciona una descripción de prodrogas en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, editado por Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos incorporados por completo a modo de referencia en la presente documentación.

El término "prodroga" también incluye todos los vehículos unidos en forma covalente que liberan el compuesto activo de la invención in vivo, cuando se administra dicha

prodroga a un sujeto mamífero. Pueden prepararse prodrogas de un compuesto de la invención modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención, de modo tal que puedan cortarse las modificaciones, por manipulación de rutina o in vivo, para obtener el compuesto original de la invención. Las prodrogas incluyen aquellos compuestos de la invención donde hay un grupo hidroxilo, amino o mercapto unido a cualquier grupo que, cuando se administra la prodroga del compuesto de la invención a sujeto mamífero, se corta para formar un grupo hidroxilo, amino o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de prodrogas incluyen, sin limitaciones, los derivados de acetato, formato y benzoato de los grupos funcionales de alcohol y amina en los compuestos de la invención, y semejantes.

Un "compuesto estable" y una "estructura estable" designan un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción, con un grado de pureza útil, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Opcional" u "opcionalmente" denotan que el suceso o la circunstancia descripta subsiguientemente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye instancias en que ocurre dicho suceso o circunstancia, e instancias en que no ocurre. Por ejemplo, un "arilo opcionalmente sustituido" hace

referencia a un radical arilo que puede estar o no sustituido, y esta descripción incluye los radicales arilo sustituidos y los radicales arilo sin sustituciones.

Una "sal aceptable para el uso farmacéutico" incluye sales de adición ácida y básica. Una "sal de adición ácida aceptable para el uso farmacéutico" hace referencia a aquellas sales que retienen la efectividad y las propiedades biológicas de las bases libres, que no son indeseables desde un punto de vista biológico o de otro modo, y que se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y semejantes, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, y semejantes.

Una "sal de adición básica aceptable para el uso farmacéutico" hace referencia a aquellas sales que retienen la efectividad y las propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son indeseables desde un punto de vista biológico o de otro modo. Estas sales se preparan mediante la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas

incluyen, sin limitaciones, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y semejantes. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, sin limitaciones, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y semejantes. Las bases orgánicas particularmente preferidas son la isopropilamina, la dietilamina, la etanolamina, la trimetilamina, la diciclohexilamina, la colina y la cafeína.

Una "cantidad efectiva para el uso terapéutico" hace referencia a una cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un ser humano que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se lo define más adelante, de un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica. La cantidad de un

compuesto de la invención que constituye una "cantidad efectiva para el uso terapéutico" varia dependiendo del compuesto, la condición y su severidad, y la edad del ser humano a tratar, pero puede ser determinada en forma convencional por aquellos entrenados en la técnica, basándose en sus conocimientos y en esta descripción.

Los términos "tratar" o "tratamiento", como se los usa en la presente documentación, abarcan el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, preferiblemente un ser humano, donde el estado de enfermedad está caracterizado por actividad trombótica, e incluye:

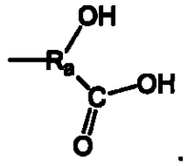
(i) la prevención de la aparición de la condición en un ser humano, en particular, cuando dicho ser humano presenta una predisposición para la condición, pero aún no ha sido diagnosticado como portador;

(ii) la inhibición de la condición, es decir, la detención de su desarrollo; o

(iii) el alivio de la condición, es decir, la acción de regresión de la condición.

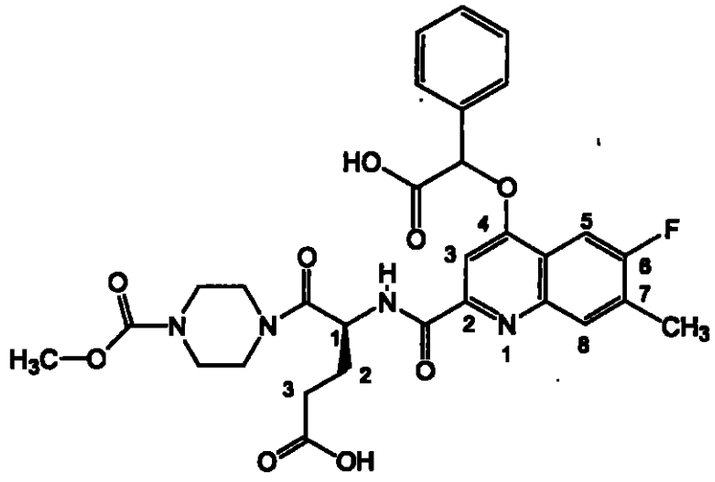
En las definiciones anteriores, se usan paréntesis en una fórmula para conservar espacio. Por consiguiente, el uso de paréntesis en una fórmula indica que el grupo abarcado por los paréntesis está unido directamente al átomo que precede los paréntesis. Por ejemplo, el término "(carboxi)(hidroxi)alquilo" designa un radical de fórmula -

$R_a(OH)-C(O)OH$. Esta fórmula puede ilustrarse como se indica a continuación:



También se apreciará que determinados compuestos de la invención, o sales de éstos aceptables para el uso farmacéutico, pueden existir o pueden aislarse en formas isoméricas, incluyendo formas tautoméricas, isómeros cis o trans. Además, determinados compuestos de la invención, o sales de éstos aceptables para el uso farmacéutico, pueden contener uno o más centros asimétricos, y por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que puedan definirse en términos de estereoquímica absoluta, tales como (R) o (S). La presente invención incluye todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros (R) y (S) con actividad óptica usando síntesis quiral o reactivos quirales, empleando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica, o puede resolvérselos usando procedimientos convencionales. Cuando los compuestos descriptos en la presente documentación contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se interpreta que los compuestos incluyen los isómeros geométricos E y Z.

La nomenclatura usada en la presente documentación es una forma modificada del sistema de nomenclatura IUPAC, donde los compuestos de la invención se nombran en la presente documentación como derivados de la porción de quinolina.



se conoce en la presente documentación como 2-[1S-(4-(metoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina. A menos que se indique lo contrario, los nombres de los compuestos incluyen cualquier estereoisómero o enantiómero individual, racematos o mezclas de éstos.

UTILIDAD DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la invención actúan como antagonistas selectivos reversibles del receptor de ADP plaquetario,

42

$P2Y_{AC}$. por consiguiente, los compuestos son útiles para tratar estados de enfermedad que están caracterizados porque presentan actividad trombótica. En particular, los compuestos son útiles como inhibidores de la activación, la agregación y la desgranulación plaquetaria, como agentes anti-trombóticos o en el tratamiento o la profilaxis de la angina inestable, la angioplastía coronaria (PTCA), el infarto de miocardio, la peritrombólisis, las complicaciones trombóticas arteriales primarias de la aterosclerosis, tales como los aneurismas trombóticos o embólicos, las enfermedades vascular periféricas, el infarto de miocardio con o sin trombólisis, las complicaciones arteriales debidas a las intervenciones en enfermedades relacionadas con la aterosclerosis, tales como la angioplastía, la endarterectomía, la colocación de stents, la cirugía coronaria y otros injertos vasculares, las complicaciones trombóticas de daños quirúrgicos o mecánicos, tales como el salvamento de tejidos posterior a trauma accidental o quirúrgico, la cirugía reconstructiva, incluyendo los pliegues de piel y músculo, las condiciones con un componente difuso de consumo trombótico/plaquetario, tales como la coagulación intravascular diseminada, la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome urémico hemolítico, las complicaciones trombóticas de la septicemia, el síndrome de estrés respiratorio en adultos, el síndrome anti-

fosfolípidos, la trombocitopenia inducida por heparina y la pre-eclampsia/eclampsia, o la trombosis venosa, tal como la trombosis venosa profunda, las enfermedades venoocclusivas, condiciones hematológicas, tales como las enfermedades mieloproliferativas, incluyendo la trombocitemia; o en la prevención de la activación plaquetaria inducida en forma mecánica in vivo, tal como el bypass cardiopulmonar (prevención de microtromboembolia), la activación plaquetaria inducida en forma mecánica in vitro, tal como el uso en la preservación de los productos de la sangre, por ejemplo, concentrados de plaquetas, o la oclusión de anastomosis, tal como en la diálisis renal y la plasmaferesis, la trombosis secundaria al daño/la inflamación vascular, tal como la vasculitis, la arteritis, la glomerulonefritis, la enfermedad intestinal inflamatoria y el rechazo de injertos de órganos, condiciones tales como la migraña, el fenómeno de Raynaud, la formación/progresión de placas ateromatosas, la estenosis/restenosis vascular, y el asma, donde hay factores derivados de plaquetas que participan en el proceso de enfermedad.

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles como compuestos estándar o de referencia, por ejemplo, como referencias de calidad o controles, en pruebas o ensayos que comprenden la inhibición del receptor de ADP plaquetario $P2Y_{AC}$. Estos compuestos pueden proporcionarse en un conjunto

de elementos comercial, por ejemplo, para usar en investigaciones farmacéuticas que comprendan el receptor de ADP plaquetario $P2Y_{AC}$. Por ejemplo, podría usarse un compuesto de fórmula (I) como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que este ensayo estaría realizándose en forma apropiada, y proporcionaría una base de comparación, especialmente si el compuesto de prueba fuera un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollen nuevos ensayos o protocolos, podrán usarse los compuestos de fórmula (I) para evaluar su efectividad.

EVALUACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Puede evaluarse la capacidad de los compuestos de inhibir el receptor plaquetario de difosfato de adenosina conocido como receptor $P2Y_{AC}$, y sus efectos biológicos, en una variedad de ensayos in vitro , ex vivo e in vivo. Por ejemplo, puede medirse la capacidad de los compuestos de unirse al receptor $P2Y_{AC}$ empleando métodos similares a aquellos descriptos en Gachet, C. et al., Br. J. Haemotol. (1995), Vol. 91, pp. 434-444 y Mills, D.C.B., Tromb. Haemost. (1996), Vol. 76, No. 6, pp. 835-856, y empleando el método descripto más adelante en el Ejemplo 4. Puede medirse la capacidad de los compuestos de inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP empleando métodos similares a

aquellos descriptos en R.G. Humphries, Br. J. Pharm. (1995), Vol. 115, pp. 1110-1116 y *Methods in Enzymology*, Vol. 169, p. 3, y empleando el método descripto más adelante en el Ejemplo 5. Puede medirse la capacidad de los compuestos de inhibir la formación de trombos *in vivo* o *ex vivo* empleando métodos similares a aquellos descriptos en J. M. Herbert, Cardiovasc. Drug Reviews (1993), Vol. 11, N° 2, pp. 180-198 o J. D. Folts, Circulation (1976), Vol. 54, N° 3, p. 365, o empleando los métodos descriptos más adelante en el Ejemplo 6. Los resultados de estos ensayos demuestran claramente que los compuestos de la invención son antagonistas funcionales del receptor plaquetario de difosfato de adenosina, por lo que son útiles para inhibir la agregación plaquetaria y la formación de trombos.

ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

La administración de los compuestos de la invención, o sus sales aceptables para el uso farmacéutico, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede efectuarse empleando cualquiera de los modos de administración o los agentes aceptados para utilidades similares. por consiguiente, puede efectuarse la administración, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica o rectal, bajo la forma de un polvo sólido o semi-sólido, un polvo liofilizado, o como formas de dosificación líquidas, tales como, por ejemplo,

46

tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina elásticas y duras, polvos, soluciones, suspensiones o aerosoles, o semejantes, preferiblemente en formas de dosificación individuales apropiadas para la administración simple de dosificaciones precisas. Las composiciones incluirán un vehículo o un excipiente farmacéutico convencional, y un compuesto de la invención como agente activo, y además podrán incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, vehículos, coadyuvantes, etcétera.

En general, dependiendo del modo de administración deseado, las composiciones aceptables para el uso farmacéutico contendrán entre aproximadamente 1% y aproximadamente 99% en peso de uno o más compuestos de la invención, o una sal de éstos aceptable para el uso farmacéutico, y entre 99% y 1% en peso de un excipiente farmacéutico apropiado. Preferiblemente, la composición contendrá entre aproximadamente 5% y 75% en peso de uno o más compuestos de la invención, o una sal de éstos aceptable para el uso farmacéutico, donde el resto estará compuesto por excipientes farmacéuticos apropiados.

La ruta de administración preferida es la oral, usando un régimen de dosificación diaria conveniente que podrá ajustarse de acuerdo con el grado de severidad del estado de enfermedad a tratar. Para esta administración oral, se formará una composición aceptable para el uso farmacéutico

47

que contenga uno o más compuestos, o una sal de éstos aceptable para el uso farmacéutico, incorporando cualquiera de los excipientes de uso común, tales como, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, derivados de éter de celulosa, glucosa, gelatina, sacarosa, citrato, galato de propilo y semejantes. Estas composiciones toman la forma de soluciones, suspensiones, tabletas, píldoras, cápsulas, polvos formulaciones de liberación sostenida y semejantes.

Preferiblemente, estas composiciones tomarán la forma de cápsulas, pastillas o tabletas, y por consiguiente, también contendrán un diluyente, tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio, y semejantes; un desintegrador, tal como croscarmellose sodio o derivados de éste; un lubricante, tal como estearato de magnesio y semejantes; y un aglutinante, tal como almidón, goma acacia, polivinilpirrolidona, gelatina, derivados de éter de celulosa y semejantes.

Los compuestos de la invención, o sus sales aceptables para el uso farmacéutico, también pueden formularse en un supositorio, usando, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 50% de ingrediente activo, dispuesto en un vehículo que se disuelve lentamente en el cuerpo, por ejemplo, polioxietilenglicoles y polietileneglicoles (PEG), por ejemplo, PEG 1000 (96%) y PEG 4000 (4%).

Pueden prepararse composiciones farmacéuticas para administrar por medios líquidos, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etcétera, uno o más compuestos de la invención (entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 20%), o una sal de éstos aceptables para el uso farmacéutico, y coadyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y semejantes, para formar una solución o una suspensión.

Si se lo desea, una composición farmacéutica de la invención también puede contener una cantidad menor de sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsificantes, agentes amortiguadores del pH, antioxidantes y semejantes, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, monolaurato de sorbitan, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etcétera.

Los métodos actuales para preparar estas formas de dosificación son conocidos o serán evidentes para aquellos entrenados en la técnica; por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, (Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1990). En cualquier caso, la composición a administrar contendrá una cantidad efectiva para el uso terapéutico de un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, para el tratamiento de un estado de enfermedad caracterizado por

actividad trombótica, de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

Los compuestos de la invención, o sus sales aceptables para el uso farmacéutico, se administran en una cantidad efectiva para el uso terapéutico, la cual variará dependiendo de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el tipo de administración; la velocidad de excreción; la combinación de drogas; la severidad de los estados de enfermedad particulares; y el huésped sometido a terapia. En general, una dosificación diaria con efectividad terapéutica tendrá entre aproximadamente 0,14 mg y aproximadamente 14,3 mg/kg de peso corporal por día de un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico; preferiblemente entre aproximadamente 0,7 mg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; y más preferiblemente entre aproximadamente 1,4 mg y aproximadamente 7,2 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, para una administración a una persona de 70 kg, la dosificación será de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1,0 gramo por día de un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, preferiblemente entre

aproximadamente 50 mg y aproximadamente 700 mg por día, y más preferiblemente entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg por día.

REALIZACIONES PREFERIDAS

De los compuestos de la invención detallados previamente en el Resumen de la Invención, se prefieren particularmente varios grupos de compuestos.

De los compuestos de fórmula (I) detallados previamente en el Resumen de la Invención, un grupo de compuestos es aquél grupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino,

carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno o alquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

De este grupo preferido de compuestos, un subgrupo de compuestos preferidos es aquél subgrupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en carboxilo o alcoxicarbonilo;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halo, o haloalquilo;

R^5 es hidrógeno; y

R^6 es hidrógeno.

De este subgrupo de compuestos preferidos, un compuesto preferido es la 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-carboxi)fenilquinolina en ácido trifluoroacético.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (1) es aquél grupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es ariloxilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^7-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo,

dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

De este grupo de compuestos preferidos, un subgrupo de compuestos preferidos es aquél subgrupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es ariloxilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, tetrazolilo, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halo, o haloalquilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

De este subgrupo de compuestos preferidos, los compuestos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes:

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-amino-5-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(4-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-carboximetil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-(1-amino-1-carboxi)metil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-(2-amino-2-carboxi)etil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-metil-5-carboxi)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(5-carboxi-2-dietilaminometil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-tetrazol-5-il)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-trifluorometilsulfonilamino)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético; y

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(3-carboxi)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético.

56

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquél grupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralquilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, y donde el radical arilo en el sustituyente de aralquilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino,

di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquél grupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2,

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralquilo no está opcionalmente sustituido, y donde el radical arilo en el sustituyente de aralcoxilo

está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

De este grupo de compuestos preferidos, un subgrupo de compuestos preferidos es aquél subgrupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralcoxilo, donde el radical arilo en el sustituyente de aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, y $-R^8-N(R^7)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, o haloalquilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

De este subgrupo de compuestos preferidos, los compuestos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes:

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-benciloxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-benciloxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-benciloxi-8-metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxi-8-metoxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(4-metoxicarbonil)benciloxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(4-carboxi)benciloxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(3-metoxicarbonil)benciloxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(3-carboxi)benciloxiquinolina;

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina; y

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquél grupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralcoxilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, y donde el radical arilo en el sustituyente de aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo,

haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

De este grupo de compuestos preferidos, un subgrupo de compuestos preferidos es aquél subgrupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralcoxilo está sustituido por $-R^8-C(O)OR^7$, y donde el radical arilo en el sustituyente de aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y $-R^8-OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

De este subgrupo de compuestos preferidos, los compuestos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes:

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-metoxicarbonil)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-metoxicarbonil)metoxiquinolina;

64

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-cloro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-naft-1-il-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-(1-metoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina en ácido acético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido acético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(2-fluoro)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

68

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(1-etoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(4-cloro)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(3-metoxi)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6,8-difluoro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-dimetilamino-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-cloro-6-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-metoxicarbonilpropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(metoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletilaminocarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(furan-2-ilcarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(fenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina; y

67

2-[1S-(4-(fenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético.

De los compuestos de fórmula (II) detallados previamente en el Resumen de la Invención, un grupo de compuestos preferidos es aquél grupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, y $-R^8-N(R^7)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

De este grupo de compuestos preferidos, un compuesto preferido es 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)quinolina en ácido trifluoroacético.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (II) es aquél grupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es heteroariloalcoxilo, donde el radical alcoxilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y $-R-C(O)OR^7$, y donde el radical heteroarilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, y $-R^8-N(R^7)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

De este grupo de compuestos preferidos, los compuestos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes:

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(5-metilisoxaxol-3-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-metiltiazol-4-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-metoxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-etoxicarbonil-1-cloro)metoxiquinolina;

2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboni-1-tien-3-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-7-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metoxiquinolina; y

2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-7-metil-4-(2-metiltiazol-4-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la invención se preparan de acuerdo con los métodos que se describen en los siguientes Esquemas de Reacción. Se comprenderá que aquellos compuestos de la invención no preparados específicamente en los siguientes Esquemas de Reacción podrán prepararse empleando procesos sintéticos similares, con los materiales iniciales y los reactivos sustituidos apropiadamente. También podrá comprenderse que, durante la preparación de los compuestos de la invención descripta más adelante, podrán protegerse los grupos reactivos adicionales (por ejemplo, grupos hidroxilo, amino o carboxilo) en los compuestos intermediarios utilizados en la preparación, según sea necesario, empleando el grupo protector apropiado, mediante el tratamiento del compuesto intermediario con el grupo protector precursor apropiado, antes de efectuar la reacción deseada, utilizando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Luego pueden eliminarse los grupos protectores empleando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica, por ejemplo, por medio de hidrólisis ácida o básica. Estos grupos protectores y métodos se describen en detalle en Greene, T.W. y Wuts,

P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª edición, 1991, John Wiley & Sons. Los grupos protectores de nitrógeno son "Boc" (t-butoxicarbonilo) y "CBZ" (benciloxicarbonilo).

Aquellos entrenados en la técnica también apreciarán que, aunque estos derivados protegidos de los compuestos de la invención descriptos previamente en el Resumen de la Invención no posean actividad farmacológica como tales, podrán ser administrados a un mamífero que presente un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica, para que luego sean metabolizados en el cuerpo para formar los compuestos de la invención, que tienen actividad biológica. Por consiguiente, pueden describirse estos derivados como "prodrogas". Todas las prodrogas de los compuestos de la invención están incluidas dentro el alcance de la invención.

Se comprenderá que, en la siguiente descripción, se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas ilustradas solamente si estas combinaciones resultan en compuestos estables que pueden ser aislados empleando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Los compuestos transitorios se indican entre corchetes.

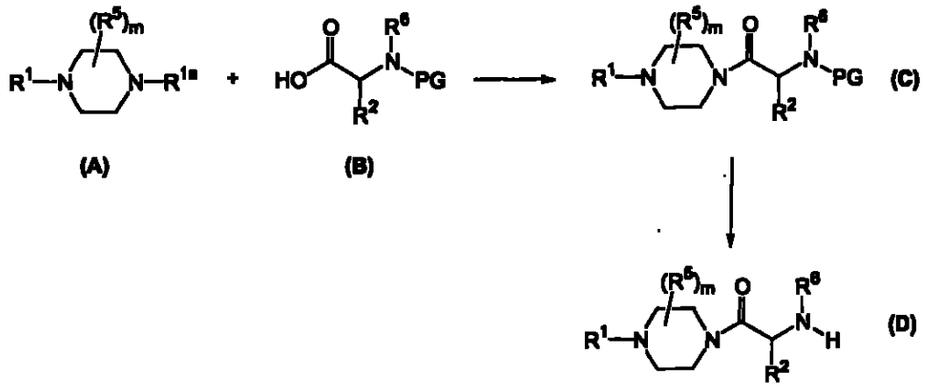
Para propósitos de conveniencia, a continuación se describe solamente la preparación de compuestos de fórmula (I) (donde R^3 es arilo, aralquilo, ariloxilo o aralcoxi).

Sin embargo, aquellos entrenados en la técnica comprenderán que, con el fin de preparar los compuestos de fórmula (II) correspondientes, será necesario reemplazar los intermediaros pertinentes (tales como los compuestos de fórmula (J)) con el compuesto apropiado (tal como los compuestos de fórmula (J), donde R^{3a} es heteroariloalquilo) y ajustar los parámetros experimentales de forma acorde.

A. Preparación de los compuestos de fórmula (D)

Los compuestos de fórmula (D) son intermediarios usados en la preparación de los compuestos de la invención. Puede preparárselos como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 1, donde m, R^1, R^2, R^5, y R^6 son como se los definió previamente en el Resumen de la Invención; PG es un grupo protector de nitrógeno; y R^{1a} es hidrógeno (o un grupo protector de nitrógeno si R^1 es hidrógeno):

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Los compuestos de las fórmulas (A) y (B) están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Aldrich, o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica, o empleando métodos como los que se describen en la presente documentación.

En general, los compuestos de fórmula (D) se preparan primero tratando un compuesto de fórmula (B) en una mezcla de solventes apróticos, tal como tetrahidrofurano (THF) y cloruro de metileno, con una cantidad molar ligeramente excesiva de un aditivo peptídico para reacciones de unión, tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), y una cantidad molar ligeramente excesiva de un agente de unión para formar amidas, tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCl), a temperatura ambiente. A esta mezcla se agrega una cantidad molar ligeramente excesiva de un compuesto de fórmula (A), donde R^{1a} es hidrógeno, y se agita la mezcla de reacción resultante durante la noche a temperatura ambiente. El compuesto de fórmula (C) se aísla a partir de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales, tales como evaporación y extracción.

Dependiendo de cuál sea el PG, el compuesto de fórmula (C) se reducirá posteriormente bajo condiciones de hidrogenación convencionales, tales como un tratamiento con paladio sobre carbono bajo hidrógeno, o se tratará bajo condiciones de hidrólisis convencionales para formar un

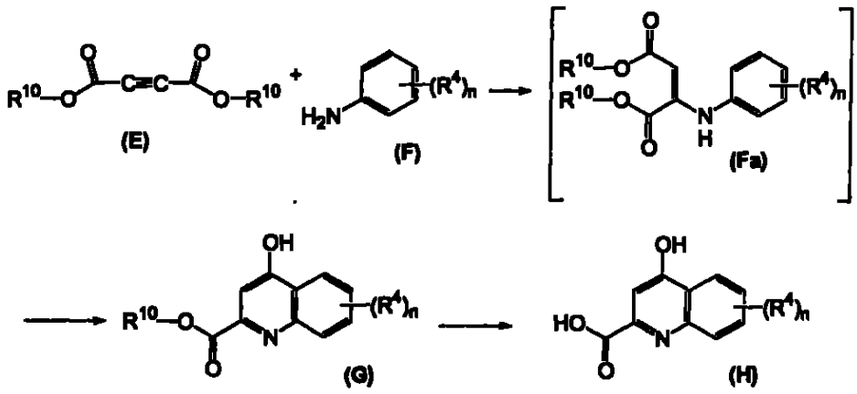
compuesto de fórmula (D), que se aislará a partir de la mezcla de reacción por filtración.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (A), donde R^1 es hidrógeno y R^{1a} es un grupo protector de nitrógeno, podrán tratarse con el haluro de ácido sustituido apropiadamente, con un haluro o un isocianato de carbamilo, para obtener los compuestos de fórmula (A) sustituidos apropiadamente, que luego podrán tratarse de acuerdo con procedimientos de desprotección convencionales para eliminar el grupo protector de nitrógeno R^{1a}, antes de hacerlo reaccionar con el compuesto de fórmula (B) para formar los compuestos de fórmula (C) y (D), donde R^1 es como se describió previamente en el Resumen de la Invención.

B. Preparación de los compuestos de fórmula (H)

Los compuestos de fórmula (H) son intermediarios en la preparación de los compuestos de fórmula (I), y se preparan como se describe más adelante en el Esquema de Reacción 2a, donde n es como se describió previamente en el Resumen de la Invención; R^4 es como se describió previamente en el Resumen de la Invención; y R^{1a} es alquilo o aralquilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 2a

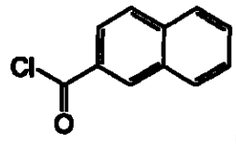


Los compuestos de las fórmulas (E) y (F) están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Aldrich, o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Como alternativa, los compuestos de fórmula (G) y fórmula (H) pueden prepararse empleando los métodos descriptos en la Patente de Gran Bretaña N° 1334705.

En general, los compuestos de fórmula (H) se preparan tratando primero un compuesto de fórmula (F) en un solvente prótico, tal como metanol, con una cantidad equimolar de un compuesto de fórmula (E), con agitación a temperatura ambiente por entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente una hora, preferiblemente por aproximadamente 30 minutos. Se elimina el solvente por evaporación para formar un residuo. Luego se agrega el residuo a un solvente aprótico polar, tal como difenil éter,

calentado entre aproximadamente 200°C y aproximadamente 250°C, preferiblemente a aproximadamente 250°C, y se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción en un valor elevado, por entre aproximadamente 30 minutos y una hora, preferiblemente por aproximadamente 30 minutos, momento en el cual se deja enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. El precipitado resultante se recolecta y se lava con un solvente aprótico polar, tal como éter, que se calienta con anterioridad hasta un valor inferior a la temperatura de ebullición, para obtener los compuestos de fórmula (G). La purificación adicional, por ejemplo, mediante la disolución de la mezcla en un solvente prótico a temperatura de ebullición, tal como metanol, y el enfriamiento de la mezcla en reposo a temperatura ambiente por un período de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 días, preferiblemente por aproximadamente 2 días, proporciona un compuesto de fórmula (H), que se aísla de la mezcla de reacción empleando procedimientos convencionales.

Como alternativa, pueden hacerse reaccionar los compuestos de fórmula (D), preparados como se describió previamente en el Esquema de Reacción 1, con compuestos con la siguiente estructura:

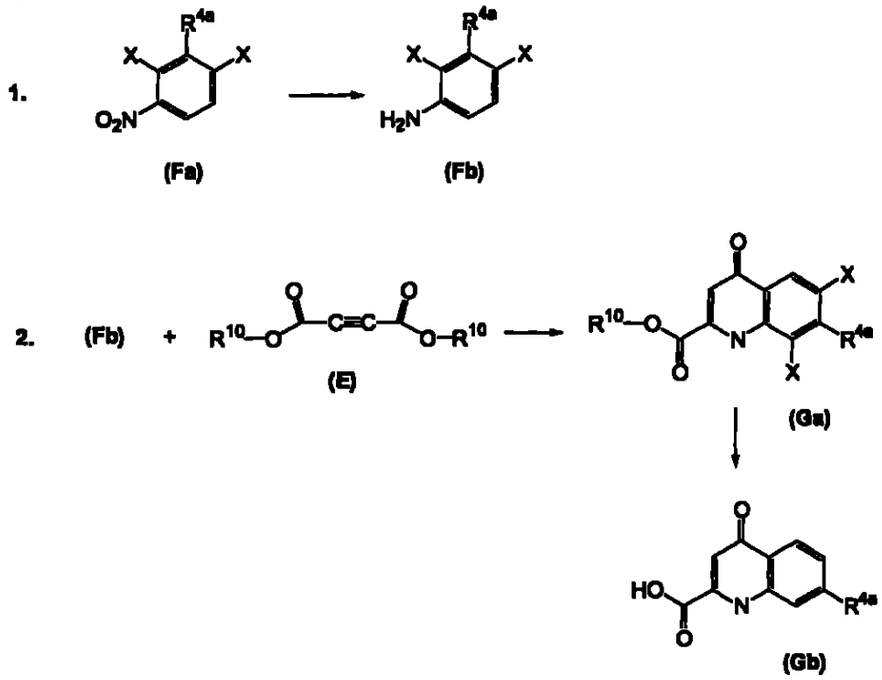


,

que están disponibles comercialmente o se preparan empleando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica, bajo condiciones de acilación convencionales, para formar compuestos de la invención adicionales.

Se ilustra un método preferido para preparar los intermediarios usados en la preparación de los compuestos de la invención, que evita la formación de regiosiómeros indeseados respecto de la sustitución del anillo de quinolina, más adelante en el Esquema de Reacción 2b, donde R^{4a} es alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo o heterociclilalcoxilo; X es iodo, cloro o bromo; y R^{10} es alquilo o aralquilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 2b



Los compuestos de fórmula (Fa) y fórmula (E) están disponibles comercialmente, o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

En general, los compuestos de fórmula (Gb) se preparan tratando primero un compuesto de fórmula (Fa) con un agente reductor, tal como dihidrato de cloruro de estaño (II), bajo condiciones de reducción química convencionales, tal como en un solvente prótico, para formar el compuesto de fórmula (Fb), que se aísla de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales.

Luego se trata el compuesto de fórmula (Fb) en un solvente prótico, tal como metanol, con una cantidad molar ligeramente excesiva de un compuesto de fórmula (E) a temperatura de reflujo, por entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 horas, preferiblemente por aproximadamente 4 horas. Luego se concentra la mezcla de reacción. Se calienta un solvente orgánico hasta una temperatura distinta del punto de ebullición de entre aproximadamente 240°C y aproximadamente 260°C, y luego se agrega el concentrado al solvente. Se mantiene la temperatura de la mezcla a una temperatura distinta del punto de ebullición por entre aproximadamente 10 y 20 minutos, preferiblemente por aproximadamente 20 minutos. Luego se enfría lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluye en un solvente orgánico. El compuesto de fórmula (Ga) se aísla de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales, tales como filtración.

El compuesto de fórmula (Ga) se trata con un agente hidrolizante bajo condiciones de hidrólisis convencionales, y luego se trata bajo condiciones de reducción convencionales, tal como hidrógeno gaseoso y paladio sobre carbón, para formar un compuesto de fórmula (Gb).

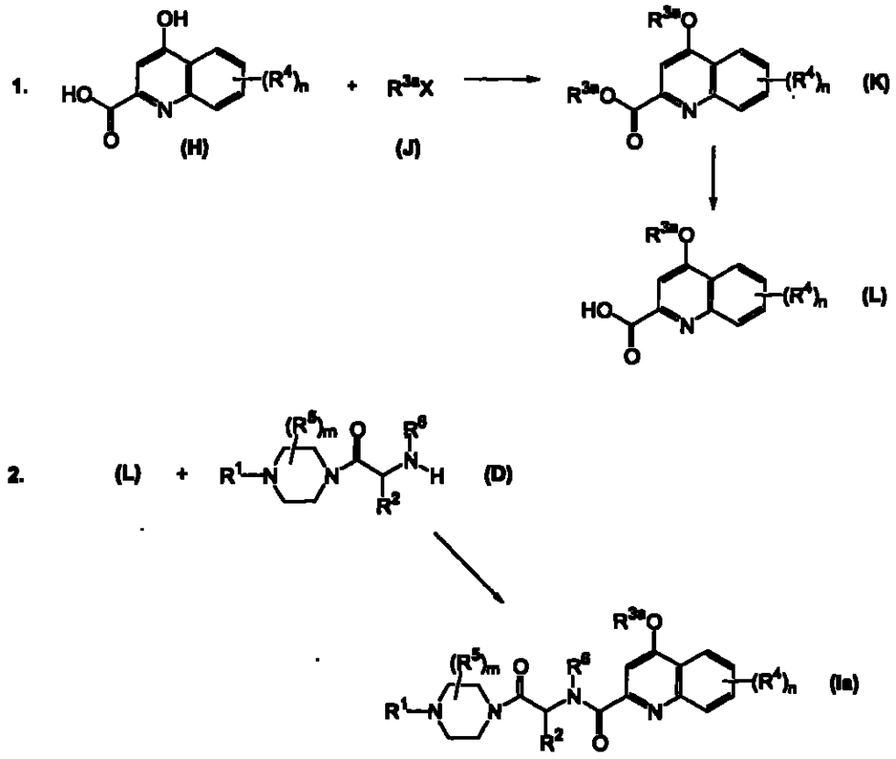
Luego pueden usarse los compuestos de fórmula (Gb) en lugar de los compuestos de fórmula (H) en Esquemas de

Reacción subsiguientes, con el objeto de preparar los compuestos de la invención.

C. Preparación de los compuestos de fórmula (Ia)

Los compuestos de fórmula (Ia) son compuestos de la invención y se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 3, donde m, n, R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 son como se definió con anterioridad en el Resumen de la Invención, R^{3a} es arilo o aralquilo, y X es halo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



Los compuestos de las fórmulas (D) y (H) se preparan empleando los métodos descriptos en la presente

documentación. Los compuestos de fórmula (J) están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Aldrich Co., o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

En general, los compuestos de fórmula (Ia) se preparan tratando primero un compuesto de fórmula (H) bajo condiciones de síntesis de Williamson convencionales, tal como en presencia de una base en un solvente aprótico, por ejemplo, carbonato de cesio en N,N-dimetilformamida ("DMF"), con una cantidad equimolar de un compuesto de fórmula (J), a temperaturas de entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 100°C. La mezcla de reacción se agita entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 10 horas, preferiblemente por aproximadamente 10 horas, para obtener el compuesto de fórmula (K), que luego se trata bajo condiciones de hidrólisis convencionales para obtener el compuesto de fórmula (L).

Luego se trata el compuesto de fórmula (L) en una mezcla de solventes apróticos, por ejemplo, cloruro de metileno y DMF, o cloruro de metileno y trietilamina, con una cantidad molar ligeramente excesiva de un aditivo peptídico para reacciones de unión, tal como 1-hidroxibenzotriazol ("HOBT"), y una cantidad molar ligeramente excesiva un agente de unión para formar amidas, tales como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

("EDCl"), a temperatura ambiente. Luego se agrega una cantidad equimolar de un compuesto de fórmula (D) en un solvente aprótico, tal como cloruro de metileno, a la mezcla de reacción. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente por entre aproximadamente 4 y aproximadamente 12 horas, preferiblemente por aproximadamente 12 horas. Luego se aísla el compuesto de fórmula (Ia) de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales, tales como evaporación de solventes, extracción y concentración.

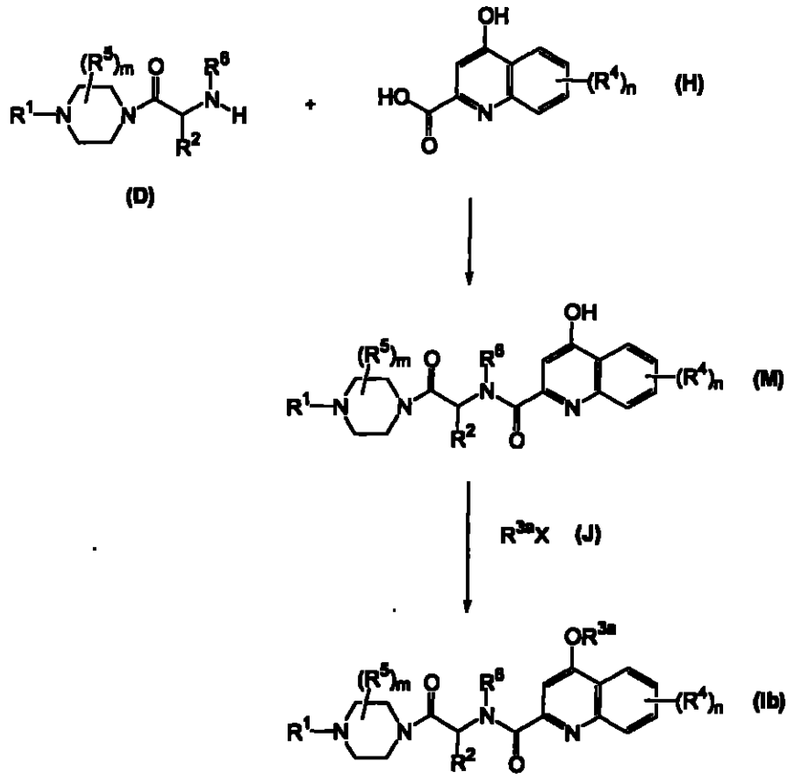
Si se lo desea, pueden desprotegerse los compuestos de fórmula (Ia) para obtener los derivados de ácido libre o amina libre correspondientes. Además, pueden hidrolizarse los compuestos de fórmula (Ia) donde R^1 es un grupo protector de nitrógeno, tal como un alquil carbonilo, bajo condiciones de hidrólisis convencionales, para obtener el compuesto de fórmula (Ia) correspondiente, donde R^1 es hidrógeno, que luego puede tratarse con el haluro ácido, el haluro de carbamilo o el isocianato sustituido apropiadamente para obtener el compuesto de fórmula (Ia) con R^1 sustituido apropiadamente.

D. Preparación de los compuestos de fórmula (Ib)

Los compuestos de fórmula (Ib) son compuestos de la invención y se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 4, donde n, R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 son

como se los definió previamente en el Resumen de la Invención, R^{3a} es arilo o aralquilo, y X es halo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 4



Los compuestos de fórmula (D) se preparan como se describe en la presente documentación, o pueden prepararse empleando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Los compuestos de fórmula (H) se preparan como se describe en la presente documentación, o pueden prepararse empleando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica, tales como aquellos descriptos en la Patente de Gran Bretaña N° 1334705.

En general, los compuestos de fórmula (Ib) se preparan tratando primero una suspensión de un compuesto de fórmula (H) en una mezcla de solventes apróticos, tal como cloruro de metileno y DMF, con una cantidad molar ligeramente excesiva de un aditivo peptídico para reacciones de unión, tal como 1-hidroxibenzotriazol ("HOBT") y una cantidad molar ligeramente excesiva de un agente de unión para formar amidas, tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida ("EDCl") a temperatura ambiente. Luego se agrega una cantidad equimolar de un compuesto de fórmula (D) en un solvente aprótico, tal como cloruro de metileno, a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por un período de tiempo de entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 12 horas, preferiblemente por un período de tiempo de entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 12 horas. Luego se aísla el compuesto de fórmula (M) de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales, tales como evaporación de solventes, extracción y concentración.

Luego se trata el compuesto de fórmula (M) bajo condiciones de síntesis de Williamson convencionales, tal como en presencia de una base en un solvente aprótico, por ejemplo, carbonato de cesio en acetonitrilo: DMF, con una cantidad equimolar de un compuesto de fórmula (J) a una temperatura de entre aproximadamente temperatura ambiente y

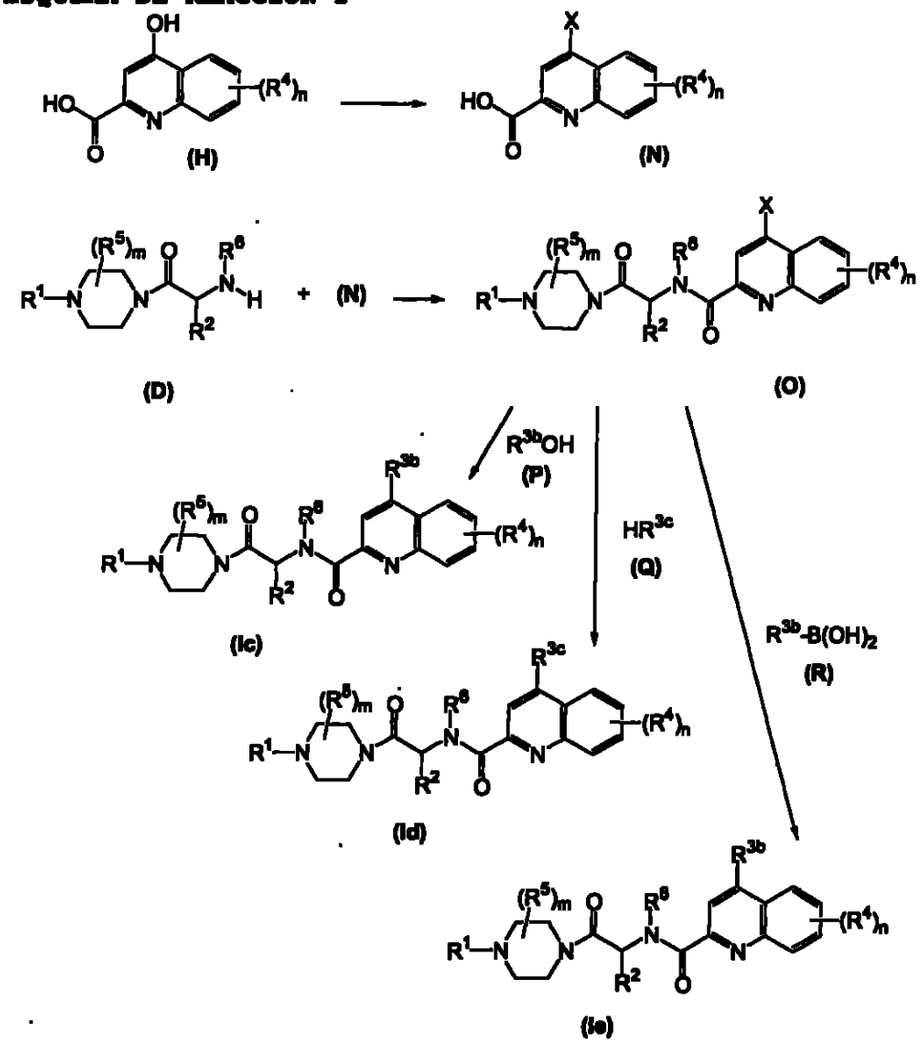
100°C. La mezcla de reacción se agita por un período de tiempo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 10 horas, preferiblemente por aproximadamente 30 minutos. Luego se aísla el compuesto de fórmula (Ib) de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales, tales como extracción orgánica y concentración.

Si se lo desea, pueden tratarse los compuestos de fórmula (Ib) bajo condiciones de hidrólisis convencionales para obtener la amina o el ácido libre.

E. Preparación de los compuestos de las fórmulas (Ic), (Id) y (Ie)

Los compuestos de las fórmulas (Ic), (Id) y (Ie) son compuestos de la invención y se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 5, donde m, n, R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 son como se los definió previamente en el Resumen de la Invención, X es halo, R^{1b} es arilo o aralquilo, y R^{3b} es heteroarilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 5



Los compuestos de las fórmulas (H) y (D) se preparan como se describe en la presente documentación, o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Los compuestos de las fórmulas (P), (Q) y (R) están disponibles comercialmente, por

ejemplo, en Aldrich Chemical Co., o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

En general, los compuestos de las fórmulas (Ic), (Id) y (Ie) se preparan tratando primero un compuesto de fórmula (H) con un agente helogenante, tal como pentacloruro de fósforo u oxicloruro de fósforo, bajo condiciones de halogenación convencionales. El compuesto de fórmula (N) se aísla de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales.

Luego se trata el compuesto de fórmula (N) con un compuesto de fórmula (D) bajo condiciones convencionales para la unión de péptidos, como se describe en la presente documentación, para obtener un compuesto de fórmula (O), que se aísla de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales.

Luego se trata el compuesto de fórmula (O) en un solvente aprótico polar, tal como DMSO, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, con un compuesto de fórmula (P). La mezcla de reacción resultante se calienta a una temperatura de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, preferiblemente a aproximadamente 60°C por un período de tiempo de entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 16 horas, preferiblemente por aproximadamente 16 horas. Luego se aísla el compuesto de

fórmula (Ic) de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales, tales como filtración y purificación por HPLC preparativa. Si se lo desea, puede tratarse el compuesto de fórmula (Ic) bajo condiciones de hidrólisis convencionales para obtener adicionalmente el ácido o la amina libre.

Como alternativa, se calienta una mezcla de un compuesto de fórmula (O) y un compuesto de fórmula (Q) en un solvente aprótico polar, tal como DMSO, a una temperatura de entre aproximadamente 80°C y 105°C, preferiblemente a aproximadamente 100°C, por un período de tiempo de entre aproximadamente 6 horas y 18 horas, preferiblemente por aproximadamente 18 horas. Luego se aísla el compuesto de fórmula (Id) de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales, tales como purificación por HPLC de fase inversa. Si se lo desea, puede hidrolizarse el compuesto de fórmula (Id) bajo condiciones de hidrólisis convencionales para obtener adicionalmente la amina o el ácido correspondiente.

Como alternativa, se trata un compuesto de fórmula (O) con un compuesto de fórmula (R) bajo condiciones convencionales para la unión de ácido borónico/paladio, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (Ie) correspondiente, que se aísla de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales. Si

se lo desea, puede hidrolizarse el compuesto de fórmula (Ie) bajo condiciones de hidrólisis convencionales para obtener adicionalmente la amina o el ácido correspondiente.

Como alternativa, pueden usarse los compuestos de fórmula (Gb) en los Esquemas de Reacción anteriores, en lugar de los compuestos de fórmula (H).

Todos los compuestos de la invención preparados, que, como se describió previamente, pueden existir como formas de bases o ácidos libres, pueden convertirse en sales aceptables para el uso farmacéutico empleando un tratamiento con el ácido o la base orgánica o inorgánica apropiada. Las sales de los compuestos preparadas previamente pueden convertirse en la forma de base o ácido libre empleando procedimientos convencionales.

Se proporcionan las siguientes preparaciones y ejemplos para asistir en la práctica de la invención, y no debe interpretárselos como limitaciones del alcance de la invención.

PREPARACIÓN 1

Compuestos de fórmula (D)

A. A una solución de ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico y t-butil éster (24,4 g, 72,3 mmol) en tetrahidrofurano ("THF") (400 ml) y CH_2Cl_2 (100 ml) se agregó 1-hidroxibenzotriazol ("HOBT") (10,7 g, 79,5 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida ("EDCI") (15,3 g,

79,5 mmol). Después de 5 minutos, se agregó 1-etoxicarbonilpiperazina (11,7 ml, 79,5 mmol) y se agitó la reacción durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para obtener un aceite, que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, $HaHSO_4$ 1 M y solución salina. La capa orgánica se evaporó al vacío para obtener 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (40,7 g), como un aceite que se usó sin purificaciones adicionales. A la 4-etoxicarbonil-1-(1-(benciloxicarbonil)amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina en MeOH (100 ml) se agregó 10% de Pd/C (1 g) y se agitó la mezcla bajo 50 psi de H_2 durante la noche. La reacción se filtró y se fraccionó para obtener 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (25 g, 99%), y se usó sin purificaciones adicionales; NMR ($CDCl_3$) 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) ppm.

B. Se prepararon otros compuestos de fórmula (D) de forma similar.

4-etoxicarbonil-1-(aminometil)carbonilpiperazina;

4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-carboxipropil)carbonilpiperazina;

4-etoxicarbonil-2-metil-1-(aminometil)carbonilpiperazina;

4-etoxicarbonil-3-metil-1-(aminometil)carbonilpiperazina;

91

4-etoxicarbonil-1-(1-amino-5-((2-clorobenciloxi)carbonilamino)pentil)carbonilpiperazina;

4-etoxicarbonil-1-(1-amino-2-(benciloxicarbonil)etil)carbonilpiperazina;

4-etoxicarbonil-1-(1-amino-2-feniletil)carbonilpiperazina;

4-etoxicarbonil-1-(1-amino-2-metilpropil)carbonilpiperazina;

4-etoxicarbonil-1-(1-amino-2-carboxietil)carbonilpiperazina; y

4-etoxicarbonil-1-(1,5-diaminopentil)carbonilpiperazina.

C. Como alternativa, se combinó ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico con t-butil éster (34 g, 100 mmol), EDCl (22 g, 110 mmol) y HOBT (15 g, 110 mmol) en 800 ml de CH_2Cl_2 con trietilamina (24 ml, 172 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos, luego se agregó 1-etoxicarbonilpiperazina (18 g, 120 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. La mezcla de reacción se lavó posteriormente con agua, $NaHSO_4$ 2N y solución salina, luego se concentró al vacío para obtener un aceite, que se purificó por cromatografía en columna instantánea en gel de sílice (acetato/hexano = 1/1) para obtener 4-etoxicarbonil-1-(1-(benciloxicarbonil)amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (40 g). Se disolvió la 4-etoxicarbonil-1-(1-(benciloxicarbonil)amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (40g) en

200 ml de MeOH, se agregaron 2 g de Pd/C (10%) y se hidrogenó a 50 psi por 1 hora. El procesamiento regular proporcionó 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (25 g).

PREPARACIÓN 2

Compuestos de fórmula (G)

A. A una solución de m-toluidina (20,0 g, 0,186 mol) en metanol (300 ml) se agregó acetilendicarboxilato de dimetilo (26,42 g, 0,186 mol) por goteo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 30 minutos. Se eliminó el solvente por evaporación y se agregó el residuo a difenil éter agitado (150 ml), que luego se precalentó a 250°C. Después de 30 minutos, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se recolectó el precipitado resultante y se lavó con éter de petróleo caliente (1,5 l) para obtener una mezcla (27,0 g) de 5-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina y 7-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina. La mezcla se disolvió en metanol en ebullición (1,3 l) y se mantuvo a temperatura ambiente por dos días para obtener (6,45 g, 16%) de 7-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina, NMR (DMSO-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) ppm.

B. De forma similar, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (G) adicionales:

8-metoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-amino-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-nitro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-carboximetilamino-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-cloro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-di(acetil)amino-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-acetilamino-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5,7-dicloro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-cloro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-nitro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-amino-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-benciloxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

4,7-dihidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-prop-1-oxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-carboximetoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-dietilaminoetoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-metoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-(2-(4-hidroxi-2-carboxipirrolidinil)etoxi)-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

8-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-dietilaminometil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-benciloxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

4,6-dihidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-carboximetoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-etoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-metoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-prop-2-oxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-fluoro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-trifluorometil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-hidroximetil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-ciano-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-nitro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-carboxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-trifluorometoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-trifluorometoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-acetil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-etoxicarbonil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-etil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-carboxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-aminocarbonil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6,7-dimetoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-cloro-7-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-fluoro-7-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-fluoro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-fluoro-7-cloro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-bromo-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6,7-dimetil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-metoxi-7-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-metoxi-7-cloro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6,7-dicloro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6,8-difluoro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6,7-difluoro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-dimetilamino-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-fluoro-6-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-metil-7-cloro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-acetil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-metiltio-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

4,5-dihidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-etil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-hidroximetoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-(3-etoxicarbonilpropoxi)-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina; y

5-(3-carboxipropoxi)-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina.

PREPARACIÓN 3

Compuestos de fórmula (H)

A. Se suspendió 7-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina (6,45 g, 30,14 mmol) en MeOH (150 ml) y agua (100 ml), se agregó LiOH (3,08 g, 75,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se evaporó el metanol al vacío y se cristalizó el residuo agregando ácido clorhídrico 2 N. Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y se secó para obtener 7-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina (6,0 g, 98%), NMR (DMSO-d_6) 2,40 (s, 3), 6,68 (s, 1), 7,22 (d, 1), 7,68 (s, 1), 7,96 (d, 1).

B. Los siguientes compuestos de fórmula (H) se prepararon de forma similar:

8-metoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-amino-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-nitro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-carboximetilamino-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-cloro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-di(acetil)amino-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-acetilamino-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5,7-dicloro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-cloro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-nitro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-amino-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-benciloxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

4,7-dihidroxi-2-carboxiquinolina;

7-prop-1-oxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-carboximetoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-dietilaminoetoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-metoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-(2-(4-hidroxi-2-carboxipirrolidinil)etoxi)-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

8-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-dietilaminometil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

3-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-benciloxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

4,6-dihidroxi-2-carboxiquinolina;

6-carboximetoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-etoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina-6-metoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-prop-2-oxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-fluoro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-trifluorometil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-hidroximetil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-ciano-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-nitro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

2,6-dicarboxi-4-hidroxiquinolina;

7-trifluorometoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-trifluorometoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-acetil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-etoxicarbonil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-etil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

2,7-dicarboxi-4-hidroxiquinolina;

6-aminocarbonil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6,7-dimetoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-metil-7-cloro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-cloro-7-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-fluoro-7-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-fluoro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-fluoro-7-cloro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-bromo-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6,7-dimetil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-metoxi-7-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-metoxi-7-cloro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6,7-dicloro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6,8-difluoro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6, 7-difluoro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-dimetilamino-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-fluoro-6-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-acetil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-metiltio-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

4,5-di hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-hidroximetoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-(3-etoxicarbonilpropoxi)-4-hidroxi-2-carboxiquinolina; y

5-(3-carboxipropoxi)-4-hidroxi-2-carboxiquinolina.

PREPARACIÓN 4

Compuestos de las fórmulas (Fb), (Ga) y (Gb)

A. A una solución de $SnCl_2 \cdot H_2O$ (140 g, 0,62 mol) en etanol (350 ml) se agregó una solución de 2,6-dicloro-3-nitrotolueno (25 g, 0,12 mol) en etanol (50 ml). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo por 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua (100 ml), se ajustó el pH en aproximadamente

pH 12 con una solución 1 N de NaOH y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener 2,6-dicloro-3-aminotolueno (21 g, 98%); NMR ($CDCl_3$) 2,42 (s, 3), 6,62 (d, 1), 7,14 (d, 1) ppm.

B. A una solución de 2,6-dicloro-3-aminotolueno (20,5 g, 0,11 mol) en metanol (300 ml) se agregó acetilendicarboxilato de dimetilo (15 ml, 0,12 mol) y se sometió la mezcla de reacción a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta obtener un sólido amarillo. Se calentó difenil éter (350 ml) a 230-240°C y se introdujo el sólido amarillo en él. Se mantuvo la temperatura a 230-240°C por 20 minutos, se enfrió la mezcla de reacción lentamente hasta temperatura ambiente y se diluyó con éter de petróleo (1 l). Se filtró el sólido y se lavó con acetato de etilo caliente para obtener un sólido marrón, 2-(metoxicarbonil)-4-oxo-6,8-dicloro-7-metilquinolina (28,5 g, 85%); NMR ($CDCl_3$) 2,62 (s, 3), 4,04 (s, 3), 7,02 (s, 1), 8,24 (s, 1) ppm.

C. Se suspendió 2-(metoxicarbonil)-4-oxo-6,8-dicloro-7-metilquinolina (28,5 g, 99,6 mmol) en metanol (1 l), y se agregó una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (20,5 g, 0,5 mol) en agua (200 ml) a la solución. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 0,5 horas. Se agregó Pd/C (5,8 g) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de

reacción resultante bajo 50 Psi de hidrógeno durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción, se concentró a presión reducida para eliminar el metanol, se diluyó con agua (300 ml) y se ajustó el pH entre pH 3 y pH 4 con HCl 2 N. Se recolectó el precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó para obtener un sólido blanco, 2-carboxi-4-oxo-7-metilquinolina (20 g, 90%); NMR (DMSO-d_6) 2,40 (s, 3), 6,60 (s, 1), 7,20 (d, 1), 7,68 (s, 1), 7,96 (d, 1) ppm.

D. Como alternativa, a una solución de 4-cloro-3-metil anilina (20,0 g, 0,141 mol) en MeOH (400 ml) se agregó acetilendicarboxilato de dimetilo (21,07 g, 0,148 mol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se eliminó el solvente por evaporación y se agregó el residuo a difenil éter agitado (300 ml), que había sido precalentado a 250°C. Después de 30 minutos, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se recolectó el precipitado resultante y se lavó con 1 l de éter de petróleo caliente para obtener una mezcla (29,0 g) de 2-metoxicarbonil-6-cloro-7-metil-4-oxoquinolina y 2-metoxicarbonil-6-cloro-5-metil-4-oxoquinolina como un sólido gris. La mezcla se disolvió en metanol en ebullición (1 l) y se filtró caliente. Los sólidos recolectados se sometieron a ebullición en 1,2 l de metanol y se filtraron calientes para obtener (6,45 g, 16%) de 2-metoxicarbonil-6-cloro-7-metil-4-

oxoquinolina: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 2,41 (s, 3), 3,92 (s, 3), 6,58 (s, 1), 7,86 (s, 1), 7,96 (s, 1) ppm.

E. Se suspendió 2-metoxicarbonil-6-cloro-7-metil-4-oxoquinolina (7,00 g, 28,00 mmol) en 300 ml de MeOH y 100 ml de agua. Se agregó hidróxido de litio (3,40 g, 90 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente por 2 horas. Se evaporó el metanol al vacío y se cristalizó el producto agregando ácido clorhídrico 2 N. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó para obtener 5,9 g (88%) de 2-carboxi-6-cloro-7-metil-4-oxoquinolina: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 2,40 (s, 3), 6,60 (s, 1), 7,84 (s, 1), 7,98 (s, 1) ppm.

PREPARACIÓN 5

Compuestos de las fórmulas (K) y (L)

A. Se disolvió 2-carboxi-4-hidroxiquinolina (5 g, 1,0 eq) en 50 ml de DMF. Se agregó carbonato de cesio (20 g, 2,3 eq) a la solución y se calentó la mezcla de reacción resultante a 50°C por 20 minutos. Se agregó bromuro de bencilo (10g, 2,1 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C por 1 hora. Luego se vertió la mezcla de reacción en 500 ml de agua helada, se recolectó el precipitado por filtración y se secó al vacío para obtener 2-benciloxicarbonil-4-benciloxiquinolina (9,1 g). Se disolvió la 2-benciloxicarbonil-4-benciloxiquinolina (9,0 g) en 50 ml de THF, se agregó una solución 2 N de LiOH (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente por

2 horas. Luego se eliminó el solvente al vacío y se acidificó el residuo agregando $NaHSO_4$ 2 N hasta pH 3-4. Se recolectó el precipitado blanco para obtener 2-carboxi-4-benciloxiquinolina (7,2 g), que se usó sin purificaciones adicionales.

B. Se prepararon otros compuestos de fórmula (K) y (L) de forma similar.

PREPARACIÓN 6

Compuestos de fórmula (M)

A. A una suspensión de 2-carboxi-6-cloro-7-metil-4-oxoquinolina (7,5 g, 31,69 mmol) en diclorometano: DMF (350 ml, 2,5:1) se agregó HOBT (5,13 g, 38 mmol) y EDCl (7,25 g, 38 mmol), y se agitó la mezcla de reacción por 10 minutos. Se agregó una solución de 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (10,8 g, 31,64 mmol) en 50 ml de diclorometano. Se agitó la reacción a temperatura ambiente por 6 horas. Se evaporó el solvente al vacío y se particionó el residuo entre acetato de etilo y agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y solución salina, y se concentró para obtener una espuma blanquecina, que se purificó por cromatografía instantánea (2% de metanol en diclorometano) para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-

dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-hidroxiquinolina como una espuma blanca, (14,4 g, 80%).

B. Se prepararon otros compuestos de fórmula (M) de forma similar.

C. Como alternativa, se combinó 2-carboxi-4-hidroxioxoquinolina (640 mg, 3,2 mmol), EDCl (674 mg, 3,5 mmol) y HOBT (525 mg, 3,5 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 con trietilamina (0,67 ml, 4,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos, luego se agregó 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)-carbonilpiperazina (1,1 g, 3,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, $NaHSO_4$ 2 N y solución salina, luego se concentró al vacío para obtener un aceite, que se purificó por cromatografía en columna instantánea en gel de sílice para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-hidroxiquinolina (1,28 g).

D. Como alternativa, a una solución de 2-carboxi-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxiquinolina (1,0 g ,4,14 mmol) en DMF (50 ml) se agregó diisopropiletil amina (3,0 eq., 2,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agregó EDCl (1,2 eq., 969 mg) y HOBT (1,1 eq., 628 mg), a lo que siguió la adición de 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(1,1-

dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (1,493 g, 1,05 eq.) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el solvente, DMF, al vacío, para obtener un producto en bruto, que se disolvió en acetato de etilo. Se lavó con $NaHCO_3$ saturado, $NaHSO_4$ 1 M y solución salina. Se evaporó la capa orgánica. Una cromatografía en columna instantánea con 1%-3% de MeOH en CH_2Cl_2 proporcionó el producto de unión, 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxiquinolina en ácido acético, (2,01 g).

PREPARACIÓN 7

Compuestos de fórmula (N)

A. A 20 ml de $POCl_3$ se agregó 2-carboxi-7-metil-4-hidroxiquinolina (2,5 g, 12,3 mmol) y PCl_5 (11,5 g, 55 mmol). Se calentó la mezcla a 130°C por 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se la vertió en hielo. Se neutralizó la solución con NaOH sólido y se ajustó el pH en 11 con KOH sólido. Se filtró el precipitado pardo, se formó una masa en 250 ml agua y se ajustó el pH en 2 con HCl concentrado. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener 2-carboxi-7-metil-4-cloroquinolina (1,34 g, 50%).

B. se prepararon otros compuestos de fórmula (N) De forma similar:

PREPARACIÓN 8

Compuestos de fórmula (O)

A. Se combinó una solución de 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(metoxicarbonil)propil)-carbonilpiperazina (0,97 g, 3,23 mmol), 4-cloro-2-carboxiquinolina (0,67 g, 3,23 mmol), EDCl (0,68 g, 3,55 mmol) y HOBT (0,48 g, 3,55 mmol) en 30 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se concentró la capa orgánica para obtener un aceite oscuro (0,87 g), que se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice con 2:1 acetato de etilo-hexanos para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(metoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-cloroquinolina, (0,46 g).

B. Se disolvió una solución de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(metoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-cloroquinolina (0,15 g, 0,313 mmol) en 5 ml de THF y se agregó LiOH (0,25 M, 1,9 ml, 0,47 mmol). Se agitó la reacción por 2 horas. La reacción se concentró hasta obtener un aceite, se acidificó con HCl al 10%, se extrajo en acetato de etilo y se concentró para proporcionar 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-cloroquinolina pura (167 mg):

^{1}H NMR 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) ppm.

C. Como alternativa, a una solución de 2-carboxi-7-metil-4-cloroquinolina (1,3 g, 5,9 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se agregó N-metilmorfolina (1,7 ml, 14,7 mmol), seguida por cloroformato de iso-butilo (0,84 ml, 6,45 mmol). Se agitó la reacción por 0,5 horas, luego se agregó 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (2,0 g, 5,9 mmol) y se entibió la reacción a temperatura ambiente. El procesamiento acuoso proporcionó un producto en bruto. Se purificó la muestra por cromatografía instantánea en gel de sílice (3:2 acetato de etilo: hexanos) para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-4-cloroquinolina (0,95 g, 30%).

D. Se prepararon otros compuestos de fórmula (O) de forma similar:

EJEMPLO 1

Compuestos de fórmula (Ia)

A. Se combinó 2-carboxi-4-benciloxiquinolina (800 mg, 1,0 eq), EDCl (680 mg, 1,1 eq) y HOBT (520 mg, 1,1 eq) en 25 ml de cloruro de metileno con trietilamina (1,0 ml, 3,2 eq). La

mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos y luego se agregó 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(benciloxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (1,0 g, 1,25 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se lavó posteriormente con agua, $NaHSO_4$ 2 N y solución salina, luego se concentró al vacío para obtener un aceite, que se purificó por cromatografía en columna instantánea en gel de sílice para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-benciloxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina (1,6 g). Luego se disolvieron 50 mg de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-benci[oxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina en 2 ml de MeOH y se agregó 1 ml de agua e hidróxido de litio (10 mg), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente por 2 horas. El procesamiento convencional proporcionó 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina (30 mg).

B. Los siguientes compuestos de fórmula (Ia) se prepararon de forma similar:

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-benciloxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-benciloxi-8-metoxiquinolina; y

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxi-8-metoxiquinolina.

EJEMPLO 2

Compuestos de fórmula (Ib)

A. Se agregó α-bromofenilacetato de metilo (0,22 g, 1 mmol) a una solución de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]-aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-hidroxiquinolina (0,42 g, 0,74 mmol) y carbonato cesio (0,48 g, 1,48 mmol) en 10 ml CH_3CN/DMF (4:1), y se agitó a 40°C por 30 minutos. Se filtró la mezcla de reacción, se evaporó, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, solución salina y se concentró para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-(1-fenil-1-metoxicarbonil)metoxiquinolina como un aceite rojizo (0,55 g). Se llevó el material en bruto hasta el siguiente paso.

B. Se saponificó una solución de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-(1-fenil-1-metoxicarbonil)metoxiquinolina (0,55 g) en MeOH (5 ml) por medio de una reacción con LiOH (3ml, 0,25 M)

durante 40 minutos. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo por HPLC preparativa para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina como dos diastereómeros puris, (A) y (B), bajo la forma de sólidos blancos (A 180 mg, B 190 mg): ^{1}H NMR de B (DMSO-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) ppm.

C. Se agitó una solución de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina (190 mg, 0,23 mmol) en 50% de TFA-diclorometano (6 ml) a temperatura ambiente por 1 hora. Se evaporó el solvente y se purificó por HPLC preparativa para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético, bajo la forma de un sólido blanco (116 mg, 66%) como una sal de TFA: ^{1}H NMR (DMSO-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) ppm.

D. Como alternativa, se combinó 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-hidroxiquinolina (100 mg, 1,0 eq) y carbonato de cesio (190 mg, 3,0 eq.) en 5 ml de DMF, y se agregó acetato de α-bromofenilo (66 mg, 1,5 e q). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C por 1 hora. Luego se vertió la mezcla en 50 ml de agua helada, se extrajo dos veces con 50ml de acetato de etilo y se lavó la fase orgánica tres veces con 30 ml agua, y luego con solución salina. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (acetato/hexano = 1/1) para proporcionar 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]-aminocarbonil-4-(1-fenil-1-metoxicarbonil)metoxiquinolina (120 mg), que se disolvió en 2 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos y luego se concentró al vacío. El aceite residual se disolvió en 30 ml de acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y solución salina, y se secó al vacío para obtener 90 mg. Se agregó la 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-metoxicarbonil)metoxiquinolina (60 mg) en 3 ml de MeOH a una

solución de 15 mg (3 eq.) de LiOH en 2 ml de agua. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, luego se eliminó el solvente de MeOH al vacío. Se ajustó el pH en pH 3-4 con $NaHSO_2$ 2 N y se extrajo dos veces con 20 ml de acetato para obtener un sólido blanco, la 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina (40 mg).

E. Los siguientes compuestos de fórmula (Ib) se prepararon de forma similar:

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-cloro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-naft-1-il-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(2-fluoro)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(1-etoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(5-metilisoxaxol-3-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-metiltiazol-4-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-metoxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-etoxicarbonil-1-cloro)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6,8-difluoro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-cloro-6-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-tien-3-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-7-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metoxiquinolina;

2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-7-metil-4-(2-metiltiazol-4-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(4-cloro)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(3-metoxi)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-dimetilamino-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazìn-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-metoxicarbonilpropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(furan-2-ilcarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(metoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletilaminocarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(fenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina; y

2-[1S-(4-(fenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético.

E. Como alternativa, se combinó 2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-hidroxiquinolina (100 mg, 1,0 eq) y carbonato de cesio (300 mg, 2,5 eq) en 10 ml de DMF. Se agregó 4-(bromometil)benzoato de metilo (65 mg, 1,1 eq) a la solución y se agitó la mezcla resultante a 50°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml de agua helada, se extrajo dos veces con 100 ml de acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica tres veces con 100 ml agua, a lo que siguió un lavado con solución salina. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar 2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(4-metoxicarbonil)benciloxiquinolina (107 mg). A una solución de 2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(4-metoxicarbonil)benciloxiquinolina (78 mg) en 4 ml de THF se agregó una solución de 16 mg de LiOH en 3 ml de agua. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, a lo que siguió un procesamiento convencional para obtener 65 mg de 2-[(4-

(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carboni[metil]aminocarbonil-4-(4-carboxi)benciloxiquinolina.

F. Los siguientes compuestos de fórmula (Ib) se prepararon de forma similar:

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(3-metoxicarbonil)benciloxiquinolina; y

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(3-carboxi)benciloxiquinolina.

G. Como alternativa, a una suspensión de NaH (53,0 mg, 2,20 mmol) y DMF (8 ml) se agregó una solución de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxiquinolina (500 mg, 0,88 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agregó una solución de α-bromofenilacetato de metilo (4 eq., 831 mg) en DMF (3 ml) por goteo y se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante la noche. El solvente, DMF, se evaporó al vacío. Se trató el residuo con acetato de etilo, se lavó con agua (2X) y solución salina, se evaporó y se efectuó una cromatografía en columna instantánea con 1-2% de MeOH en DCM para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-

4-(1-metoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina (324 mg). Luego se trató la 2-[1S-(4-(Etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-(1-metoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina (324 mg, 0,45 mmol) con TFA: DCM (1:1, 1,8 ml) a temperatura ambiente por 4 horas. La evaporación, la dilución con DCM y la evaporación repetida proporcionaron un producto en bruto. Una cromatografía en columna instantánea con acetato de etilo al 100% y 3-5% de MeOH (con 0,1% de ácido acético) en acetato de etilo proporcionó 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-(1-metoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina en ácido acético; (233 mg): NMR (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) ppm.

H. Se agregó 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-(1-metoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina (154 mg, 0,233 mmol) a una mezcla de THF: H_2O, 3:1, 6,0 ml) y LiOH (4 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 1,5 horas. Se ajustó el valor del pH en 3,0 con una solución 1 N de HCl, a lo que siguió una extracción con acetato de etilo y la evaporación del solvente para proporcionar un producto en

bruto. La cromatografía en columna instantánea con acetato de etilo al 100% y 5-10% de MeOH (con 0,1% de AcOH) en acetato de etilo proporcionó 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido acético (30 mg): NMR (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) ppm.

EJEMPLO 3

Compuestos de las fórmulas (Ic), (Id) y (Ie)

A. A una mezcla de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-4-cloroquinolina (475 mg, 0,87 mmol) y $CSCO_3$ (1,13 g, 4 mmol) en 20 ml de DMSO se agregó 3-hidroxibenzoato de metilo (160 mg, 1 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante la noche. La reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-4-(3-metoxicarbonil)-fenoxiquinolina (200 mg, 35%).

B. Se disolvió 2-[1S-(4-(Etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-4-(3-

metoxicarbonil)fenoxiquinolina (200 mg, 0,3 mmol) en una mezcla de cloruro de metileno y ácido trifluoroacético (5 ml, mezcla 4:1), y se agitó por 3 horas. La solución se evaporó hasta obtener un aceite y se disolvió en MeOH (10 ml). Se agregó hidróxido de litio (3 ml, 0,25 M) y se agitó la solución durante la noche. La reacción se evaporó, se ajustó el pH en <7 con TFA y se purificó por HPLC preparativa para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(3-carboxi)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético, (25 mg, 15%). ^{1}H NMR: (DMSO-d_6) 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,), 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) ppm.

C. Los siguientes compuestos de fórmula (Ic) se prepararon de forma similar:

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-amino-5-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(4-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-carboximetil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-(1-amino-1-carboxi)metil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-(2-amino-2-carboxi)etil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-metil-5-carboxi)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(5-carboxi-2-dietilaminometil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-tetrazol-5-il)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol; y

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-trifluorometilsulfonilamino)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético.

D. Se mezcló una solución de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(metoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-cloroquinolina (0,15 g, 0,313 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,15 mmol) en 3 ml de DMSO, y se calentó a 100°C por 18 horas. La reacción se purificó por HPLC de fase inversa. Se disolvió el producto en una solución 0,25 M de LiOH y se agitó por 6 horas. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)quinolina en ácido trifluoroacético, para formar un compuesto de fórmula (Id).

E. Se prepararon otros compuestos de fórmula (Id) de forma similar.

F. Se combinó una solución de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-4-bromoquinolina (10 mg, 0,17 mmol), ácido 3-carboxifenilborónico (0,26 mmol), $Pd(PPh_3)$ (40 mg), y carbonato de sodio 2 M (217 µL) en 10 ml de tolueno-etanol, y se calentó a 80°C durante la noche. La reacción se purificó por HPLC de fase inversa. El producto se disolvió en 10 ml de una solución 1/1 de TFA-cloruro de metileno y se agitó por 2 horas. El producto se concentró al vacío para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-

carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-carboxi)fenilquinolina en ácido trifluoroacético.

G. Se prepararon otros compuestos de fórmula (Ie) de forma similar.

EJEMPLO 4

Estudios de unión a receptores

Se evaluó la capacidad de los compuestos de la invención de unirse al receptor de difosfato de adenosina ("ADP") plaquetario usando plaquetas humanas lavadas y plaquetas de rata lavadas en ensayos de desplazamiento.

Métodos:

Se adquirieron concentrados de plaquetas de un día de edad en un banco de sangre local. Se centrifugaron los concentrados de plaquetas a 680 G por 10 minutos, y los precipitados resultantes se suspendieron nuevamente en amortiguador modificado de Tyrode (NaCl 135 mM, KCl 3,6 ml, $MgCl_2$ 1,8 mM, HEPES 9 mM, 0,18 mg/ml de BSA, glucosa 4,5 mM, pH 6,6) suplementado con 2% de citrato ácido de dextrosa (ACID). Esta suspensión de plaquetas se centrifugó a 680 G por 10 minutos, y se suspendió nuevamente el precipitado final en un amortiguador aglutinante de plaquetas (amortiguador Tris 20 mM, pH 7,5, NaCl 140 mM, KCl 4 mM, $MgCl_2$ 2 mM, EDTA 1 mM, 0,1% de BSA, glucosa 5 mM, 2 µg/ml de aprotinina y 2 µg/ml de leupeptina).

Se aislaron paquetas de sangre completa de rata como se describió en el Ejemplo 13, y el precipitado final se suspendió nuevamente en amortiguador aglutinante de plaquetas. Se normalizó la cantidad de plaquetas para las uniones a plaquetas de rata (5 x 10^6 por cavidad) respecto de la cantidad de plaquetas para las uniones a plaquetas humanas (4-6 x 10^6 por cavidad).

Las reacciones de unión se iniciaron mezclando [^{33}p]-2-metiltio-ADP (0,3-0,5 nM) y los compuestos de prueba, y se lavaron plaquetas en placas de 96 cavidades. Se mantuvieron las reacciones a temperatura ambiente por 60 minutos con agitación constante, y se las detuvo por filtración rápida en placas de filtro de fibra de vidrio de 96 cavidades (GFC), a lo que siguieron 5 lavados con amortiguador Tris helado 50 mM (pH 7,5). Se midió la cantidad de [^{33}P]-2-metiltio-ADP unido a los filtros por conteo de centelleo. Se determinó la unión no específica en presencia de 2-metiltio-ADP sin marcar 10 μM. Se efectuaron estudios de competición usando una única concentración de [^{33}P]-2-metiltio-ADP (0,3 nM) y variando las concentraciones de los compuestos de prueba.

Resultados:

Cuando se los evaluó en este ensayo, los compuestos de la invención demostraron su capacidad de inhibir la unión

del [^{33}P]-2-metiltio-ADP al receptor de ADP plaquetario humano y al receptor de ADP plaquetario de rata.

EJEMPLO 5

Estudios de agregación inducida por ADP in vitro

Se evaluaron los compuestos de la invención como antagonistas funcionales del receptor de ADP plaquetario, usando plaquetas humanas y de rata lavadas.

Métodos:

Se recolectó sangre venosa humana a partir de voluntarios saludables no tratados con drogas, en 1/6 de volumen de ácido/citrato/dextrosa al 3,2%. Se recolectó sangre completa de ratas anestesiadas con Nembutal a partir de la aorta abdominal, en 1/10 de volumen de ácido/citrato/dextrosa al 3,8%. Se preparó plasma rico en plaquetas (PRP) efectuando una centrifugación a 800 G por 3-4 intervalos sucesivos de 1,5 minutos, y luego se eliminó el PRP después de cada centrifugación. Como alternativa, se procesaron algunos preparados de PRP centrifugando a 100 G por 15 minutos. Se prepararon plaquetas lavadas a partir de los PRP por centrifugación a 680 G por 15 minutos, y el precipitado de plaquetas se suspendió nuevamente en amortiguador de Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, $NaHCO_2$ 12 mM, NaH_2PO 0,42 mM, $MgCl_2$ 1 mM, $CaCl_2$ 2 mM, 0,35% de BSA, glucosa 5,5 mM, HEPES 5 mM, pH 7,35, suplido con una solución f.c. de ACD al 10%. Se lavaron las plaquetas un

total de dos veces bajo estas condiciones ácidas, y se recolectaron los precipitados de plaquetas por centrifugación a 680 G durante 15 minutos a temperatura ambiente. El precipitado final de plaquetas se suspendió nuevamente a razón de 2 X 10^8 plaquetas/ml en un amortiguador de Tyrode que contenía 0,02 unidades/ml de apirasa. Se mantuvo esta suspensión de plaquetas a 37°C por al menos 30 minutos antes de los estudios.

Se midió la inhibición de la agregación inducida por ADP a 37°C en un agregómetro de 4 canales. Se agitó la suspensión de plaquetas (0,5 ml) a 1200 rpm. Se agregó fibrinógeno humano (400 µg) en el tiempo cero por 1 minuto, a lo que siguió una pre-incubación por 2 minutos en presencia o ausencia de antagonista. Se indujo la agregación plaquetaria con la adición de ADP 10 ó 31,6 µM (respuesta submáxima) en plaquetas humanas, o ADP 3 ó 10 µM (respuesta submáxima) en rata, y se monitoreó por 5 minutos. Se cuantificó la agregación inducida por ADP midiendo el incremento en la transmisión de la luz (% de T), en comparación con el control con amortiguador de Tyrode. Se determinaron los valores de IC_{50} usando la ecuación de 4 parámetros.

Resultados:

Cuando se los evaluó en este ensayo, los compuestos de la invención demostraron la capacidad de inhibir la

agregación plaquetaria inducida por ADP in vitro en plaquetas lavadas de seres humanos y ratas.

EJEMPLO 6

Ensayo de eficacia

Se evaluó la inhibición de la formación de trombos por parte de los compuestos de la invención en el modelo de anastomosis arteriovenosa (A-V).

Métodos:

Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley macho (350-400 g, 10-18 por grupo) con Nembutal (65 mg/kg, i.p). Se canularon la arteria carótida izquierda y la vena yugular derecha cada una con un trozo de tubo PE-50 (8 cm, siliconado). Cincuenta minutos después de la anestesia, se conectaron los catéteres arteriales y venosos (anastomosis A-V) con un trozo de tubo de anastomosis (Tygon S-50-HL, 6 cm) que contenía un hilo de seda (sutura de seda 6-0, 10 cm) recubierto con colágeno (Norm, 100 ng/ml). Se dejó que a sangre fluyera a través de la anastomosis AN por 10 minutos. Se midió la cantidad de trombos depositados en el hilo de seda como peso seco (24 horas a temperatura ambiente). Se inyectó un compuesto de la invención (1, 3 y 10 mg/kg) (como la forma de sal apropiada) o vehículo (15% DMSO en solución salina, 1 ml/kg) a través del catéter en la vena yugular, 5 minutos antes de la anastomosis AN. Se tomaron muestras de sangre (1 ml) inmediatamente antes de la dosificación y al final de la

anastomosis AN para medir la agregación plaquetaria ex vivo y los niveles del compuesto de la invención en plasma.

Resultados:

Cuando se los evaluó en este ensayo, los compuestos de la invención demostraron la capacidad de inhibir la agregación plaquetaria y la formación de trombos de una forma dependiente de la dosis en el modelo de anastomosis AN de rata. La inhibición de la agregación plaquetaria y la formación de trombos también fueron paralelas en relación a los cambios en las concentraciones de drogas en plasma. Por consiguiente, la inhibición de trombos se correlaciona con la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el compuesto de la invención.

EJEMPLO 7

Este ejemplo ilustra la preparación de composiciones farmacéuticas representativas para administración oral que contienen un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico:

A. Ingredientes % p/p.

Compuesto de la invención 20,0%

Lactosa 79,5%

Estearato de magnesio 0,5%

Los ingredientes anteriores se mezclan y se introducen en cápsulas de gelatina de cáscara dura que contienen 100 mg

cada una, donde una cápsula podría proporcionar una dosificación diaria total.

B. Ingredientes % p/p.

Compuesto de la invención 20,0%

Estearato de magnesio 0,9%

Almidón 8,6%

Lactosa 69,6%

PVP (polivinilpirrolidina) 0,9%

Se combinan los ingredientes anteriores, con la excepción del estearato de magnesio, y se granula usando agua como líquido de granulación. Se seca la formulación, se mezcla con el estearato de magnesio y se le da la forma de tabletas con una máquina preparadora de tabletas apropiada.

C. Ingredientes

Compuesto de la invención 0,1 g

Propilenglicol 20,0 g

Polietilenglicol 400 20,0 g

Polisorbato 80 1,0 g

Agua q.s. 100 ml

Se disuelve el compuesto de la invención en propilenglicol, polietilenglicol 400 y polisorbato 80. Luego se agrega una cantidad suficiente de agua con agitación para proporcionar 100 ml de una solución, que luego se filtra y se coloca en botellas.

D. Ingredientes % p/p.

Compuesto de la invención 20,0%

Aceite de maní 78,0%

Span 60 2,0%

Se funden los ingredientes anteriores, se los mezcla y se los coloca en cápsulas elásticas blandas.

E. Ingredientes % p/p.

Compuesto de la invención 1,0%

Metil o carboximetil celulosa 2,0%

Solución salina al 0,9% q.s. 100 ml

Se disuelve el compuesto de la invención en la solución de celulosa/solución salina, se lo filtra y se lo coloca en botellas para usarlo.

EJEMPLO 8

Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación farmacéutica representativa para administración parenteral que contiene un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico:

Ingredientes

Compuesto de la invención 0,02 g

Propilenglicol 20,0 g

Polietilenglicol 400 20,0 g

Polisorbato 80 1,0 g

Solución salina al 0,9% q.s. 100 ml

Se disuelve el compuesto de la invención en propilenglicol, polietilenglicol 400 y polisorbato 80. Luego

se agrega una cantidad suficiente de solución salina al 0,9% con agitación para proporcionar 100 ml de una solución IV, que se filtra a través de una membrana de filtro de 0,2 m y se envasa bajo condiciones de esterilidad.

EJEMPLO 9

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa bajo la forma de un supositorio que contiene un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico:

Ingredientes	% p/p.
Compuesto de la invención	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	24,5%

Los ingredientes se funden unos con otros, se los mezcla en un baño de vapor y se los vierte en moldes que contienen un peso total de 2,5 g.

EJEMPLO 10

Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación farmacéutica representativa para insuflación que contiene un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico:

Ingredientes	% p/p.
Compuesto de la invención micronizado	1,0%
Lactosa micronizada	99,0%

Se muelen los ingredientes, se los mezcla y se los envasa en un insuflador equipado con una bomba de dosificación.

EJEMPLO 11

Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación farmacéutica representativa en forma nebulizada que contiene un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico:

Ingredientes	% p/p.
Compuesto de la invención	0,005%
Agua	89,995%
Etanol	10,000%

Se disuelve el compuesto de la invención en etanol y se lo mezcla agua. Luego se envasa la formulación en un nebulizador equipado con una bomba de dosificación.

EJEMPLO 12

Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación farmacéutica representativa en forma de aerosol que contiene un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico:

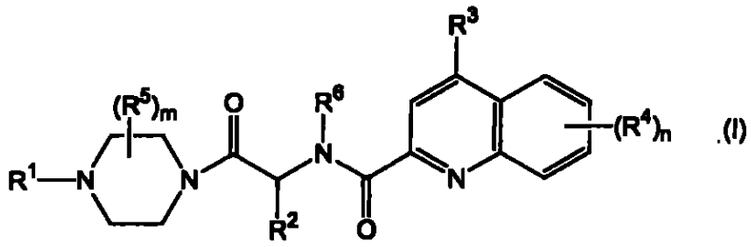
Ingredientes	% p/p.
Compuesto de la invención	0,10%
Propelente 11/12	98,90%
Ácido oleico	1,00%

Se dispersa el compuesto de la invención en el ácido oleico y los propelentes. Luego se vierte la mezcla resultante en un recipiente de aerosol equipado con una válvula de dosificación.

Si bien se ha descripto la presente invención con referencia a realizaciones específicas de ésta, aquellos entrenados en la técnica deberán comprender que pueden efectuarse varios cambios y pueden sustituirse equivalentes sin apartarse del espíritu y el alcance verdadero de la invención. Además, pueden efectuarse muchas modificaciones para adaptarla a una situación, un material, una composición de materia, un proceso, uno o más pasos de un proceso en particular, al objetivo, el espíritu y el alcance de la presente invención. Todas estas modificaciones quedan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a fórmula (I):



(I)

donde:

m y n son independientemente entre 1 y 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, ariloxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilsulfonilalquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilsulfonilaminoalquilo, carboxialquiltioalquilo, alcoxicarbonilalquiltioalquilo, carboxialquilo, (carboxi)(hidroxi)alquilo, carboxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, carboxialcoxicarbonilalquilo,

alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aralcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilaminocarbonilalquilo, (alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, (carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, o heterociclilalquilo;

R^3 es arilo o ariloxilo, cada uno sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

o R^3 es aralquilo o aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralquilo o aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), y donde el radical arilo en el sustituyente de aralquilo o aralcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-$

$N(R^7)C(O)R^1$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo;

como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica;

o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno o alquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en carboxilo o alcoxicarbonilo;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halo, o haloalquilo;

R^5 es hidrógeno; y

R^6 es hidrógeno.

4. El compuesto de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE es 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-carboxi)fenilquinolina en ácido trifluoroacético.

5. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es ariloxilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es ariloxilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, tetrazolilo, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halo, o haloalquilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

7. El compuesto de la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil}aminocarbonil-4-(3-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-amino-5-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(4-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-carboximetil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-(1-amino-1-carboxi)metil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-(2-amino-2-carboxi)etil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-metil-5-carboxi)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(5-carboxi-2-dietilaminometil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-tetrazol-5-il)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-trifluorometilsulfonilamino)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético; y

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(3-carboxi)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético.

8. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralquilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), y donde el radical arilo en el sustituyente de aralquilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo,

alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralquilo no está opcionalmente sustituido, y donde el radical arilo en el sustituyente de aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralcoxilo, donde el radical arilo en el sustituyente de aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, y $-R^8-N(R^7)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, o haloalquilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

11. El compuesto de la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-benciloxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-benciloxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-benciloxi-8-metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxi-8-metoxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(4-metoxicarbonil)benciloxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(4-carboxi)benciloxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(3-metoxicarbonil)benciloxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(3-carboxi)benciloxiquinolina;

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina; y

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina.

12. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralcoxilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, y donde el radical arilo en el sustituyente de aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo,

dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

13. El compuesto de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralcoxilo está sustituido por $-R^8-C(O)OR^7$, y donde el radical arilo en el sustituyente de aralcoxilo está

opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y $-R^8-OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

14. El compuesto de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-metoxicarbonil)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-metoxicarbonil)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-cloro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-naft-1-il-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-(1-metoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina en ácido acético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido acético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(2-fluoro)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(1-etoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(4-cloro)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(3-metoxi)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6,8-difluoro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-dimetilamino-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-cloro-6-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-metoxicarbonilpropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(metoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletilaminocarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(furan-2-ilcarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

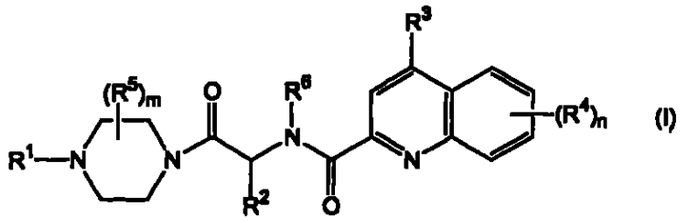
2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(fenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina; y

2-[1S-(4-(fenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético.

15. Una composición farmacéutica útil para tratar un mamífero que tiene un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica, CARACTERIZADO PORQUE comprende un excipiente aceptable para el uso farmacéutico y un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde:

m y n son independientemente entre 1 y 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, ariloxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilsulfonilalquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilsulfonilaminoalquilo, carboxialquiltioalquilo, alcoxicarbonilalquiltioalquilo,

carboxialquilo, (carboxi)(hidroxi)alquilo, carboxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, carboxialcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aralcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilaminocarbonilalquilo, (alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, (carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, o heterociclilalquilo;

R^3 es arilo o ariloxilo, cada uno sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

o R^3 es aralquilo o aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralquilo o aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), y donde el radical arilo en el sustituyente de aralquilo o aralcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

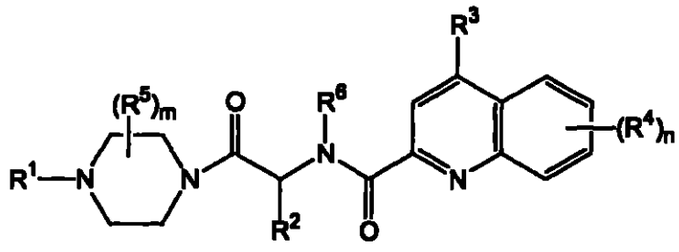
cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo;

como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica;

o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

16. Un método para tratar un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a un mamífero que tiene un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica una cantidad efectiva para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde:

m y n son independientemente entre 1 y 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, ariloxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilsulfonilalquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilsulfonilaminoalquilo, carboxialquiltioalquilo, alcoxicarbonilalquiltioalquilo, carboxialquilo, (carboxi)(hidroxi)alquilo, carboxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, carboxialcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aralcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilaminocarbonilalquilo, (alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, (carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, o heterociclilalquilo;

R^3 es arilo o ariloxilo, cada uno sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8C(O)R^7$, $-R^8-N(R)_2$, $-R^8-N(R)C(O)R$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R7)]-C(O)OR^7$;

o R^3 es aralquilo o aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralquilo o aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-$

$C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^7-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), y donde el radical arilo en el sustituyente de aralquilo o aralcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

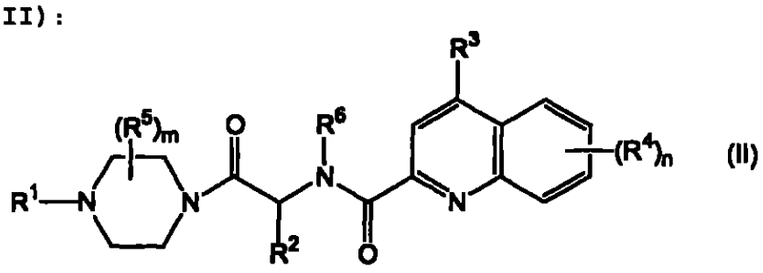
cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo;

como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica;

o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

17. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula (II):



(II)

donde:

m y n son independientemente entre 1 y 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, ariloxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilsulfonilalquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilsulfonilaminoalquilo, carboxialquiltioalquilo, alcoxicarbonilalquiltioalquilo, carboxialquilo, (carboxi)(hidroxi)alquilo, carboxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, carboxialcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aralcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilaminocarbonilalquilo, (alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, (carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, o heterociclilalquilo;

R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

o R^3 es heteroariloalcoxilo, donde el radical alcoxilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-$

$N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), y donde el radical heteroarilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^7-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo;

como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica;

o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

18. El compuesto de la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-OR^7$, $-R^7-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, y $-R^8-N(R^7)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

19. El compuesto de la reivindicación 18, CARACTERIZADO PORQUE es 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)quinolina en ácido trifluoroacético.

20. El compuesto de la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es heteroariloalcoxilo, donde el radical alcoxilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y $-R^8-C(O)OR^7$, y donde el radical heteroarilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, y $-R^8-N(R^7)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

21. El compuesto de la reivindicación 20, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(5-metilisoxaxol-3-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

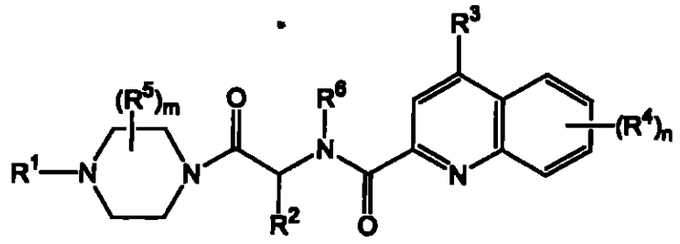
2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-metiltiazol-4-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-metoxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-etoxicarbonil-1-cloro)metoxiquinolina;

2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboni-1-tien-3-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-7-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metoxiquinolina; y
2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-7-metil-4-(2-metiltiazol-4-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético.

22. Una composición farmacéutica útil para tratar un mamífero que tiene un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica, CARACTERIZADA PORQUE comprende un excipiente aceptable para el uso farmacéutico y un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde:

m y n son independientemente entre 1 y 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, ariloxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo,

monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilsulfonilalquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilsulfonilaminoalquilo, carboxialquiltioalquilo, alcoxicarbonilalquiltioalquilo, carboxialquilo, (carboxi)(hidroxi)alquilo, carboxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, carboxialcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aralcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilaminocarbonilalquilo, (alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, (carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, o heterociclilalquilo;

R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^7-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

o R^3 es heteroariloalcoxilo, donde el radical alcoxilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del

grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^7-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), y donde el radical heteroarilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^7-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

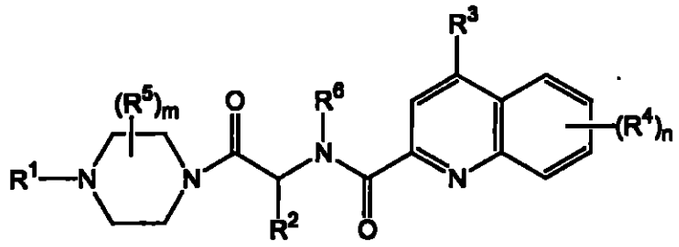
cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo;

como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica;

o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

23. Un método para tratar un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a un mamífero que tiene un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica una cantidad efectiva para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde:

m y n son independientemente entre 1 y 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, ariloxialquilcarbonilo,

carboxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilsulfonilalquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilsulfonilaminoalquilo, carboxialquiltioalquilo, alcoxicarbonilalquiltioalquilo, carboxialquilo, (carboxi)(hidroxi)alquilo, carboxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, carboxialcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aralcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilaminocarbonilalquilo, (alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, (carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, o heterociclilalquilo;

R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-$

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

o R^3 es heteroariloalcoxilo, donde el radical alcoxilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), y donde el radical heteroarilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo;

como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica;

o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

PLATELET ADENOSINE DIPHOSPHATE RECEPTOR ANTAGONISTS

This application claims priority to U.S. Provisional Application Serial No. 60/432,792 filed December 11, 2002 the entirety of which is incorporated herein by reference.

Field of the Invention

The invention relates to quinoline derivatives, their use as platelet adenosine diphosphate receptor antagonists, compositions containing them and processes for their preparation.

Background of the Invention

Platelets interact with the coagulation and fibrinolysis systems in the maintenance of hemostasis and in the pathogenesis of thrombosis and thromboembolism. Platelets rapidly adhere to damaged vascular tissue, and release a variety of prothrombotic, chemotactic, and mitogenic factors, aimed at prompting hemostasis and wound healing. Platelets also play an important role in arterial thrombosis, a common cause of death and disability in patients with cardiovascular disease. Platelet inhibitors have been successfully used for secondary prevention of arterial thrombosis in patients with coronary, cerebral, and peripheral vascular disease.

Platelets adhere to exposed subendothelium after vessel wall injury by binding to von Willebrand factor (vWf) and collagen. This induces platelets to change shape from a disc shape to a round form with pseudopodia, which enforces platelet adhesion and aggregation. The final common pathway for platelet aggregation is the activation of the fibrinogen receptor (GPIIb-IIIa). As a result, dimeric fibrinogen molecules present in plasma can bind and link platelets together to form aggregates.

Activated platelets secrete their granule contents, many of which act directly on blood cells, including platelets themselves, and endothelium. Platelets contain several kinds of secretory granules. The dense-granules contain adenosine diphosphate ("ADP"), adenosine triphosphate ("ATP") and serotonin. The α-granules contain several platelet-specific proteins (platelet factor 4 and β-thromboglobulin), growth factors (PDGF, TGF-β, EGF and ECGF) and coagulation factors (fibrinogen, Factor V and vWf). Platelets also secrete biologically active arachidonic acid products. Well known is TxA_2 which is inhibited by aspirin through irreversible inactivation of the cyclooxygenase producing TxA_2.

Many stimuli, such as thrombin, collagen, ADP and thromboxane A2 (TxA_2), activate platelets by binding to their cell surface receptors. Most of these receptors are G-protein-coupled receptors. Activation of G-proteins has been shown to be an essential event in platelet activation. For example, platelets from Gq-/- mice do not aggregate in response to

thrombin, collagen, ADP or TxA_2 (Offermans, S. *et al.*, *Nature* (1998), Vol. 389, No. 11, pp. 183-185). Many down-stream signaling events have been elucidated, including activation of phospholipase-C (PLC) and protein kinase C, increase in intracellular calcium concentration, decrease in cAMP level and tyrosine phosphorylation.

ADP plays a pivotal role in platelet activation. ADP not only causes primary aggregation of platelets but is also responsible for the secondary aggregation following activation by other agonists such as thrombin and collagen. Contained at very high concentrations in the platelet dense-granules, ADP is released when platelets are activated to reinforce platelet aggregation.

ADP-induced platelet activation plays an important role in maintaining normal hemostasis. Several congenital bleeding disorders have been linked to the decreased number of platelet ADP receptors and deficiency of ADP-induced platelet aggregation. Patients having "storage pool disease", which is due to defects in the storage of nucleotides and/or their secretion from the platelet dense-granules, have impaired platelet aggregation in response to collagen and other stimuli due to the absence of the amplification effects by ADP.

ADP-induced platelet activation also plays a key role in the initiation and propagation of thrombosis. Administration of ADP has been shown to induce thrombus formation in rat and mice mesenteric venules. In contrast, ADP-removing enzymes have been shown to dramatically reduce platelet deposition on collagen and to inhibit laser-induced thrombosis in rat mesenteric arterioles and venules, supporting the theory that ADP plays a role in mediating platelet recruitment in thrombus formation. Several ADP-induced early signaling events in platelets have been described. These include a transient rise in free cytoplasmic calcium, an inhibition of adenylate cyclase through activation of G_{i2}, an increase in cytosolic pH by activating the Na+/H+-exchange, and exposure of the platelet binding sites for fibrinogen independent of protein kinase C. While these signaling events collectively contribute to platelet aggregation, the specific role of each remains the subject of on-going investigations.

The current model of ADP-induced platelet activation involves two G-protein coupled purinergic receptors, one of which is coupled to the activation of the phospholipase-C pathway ($P2Y_1$) and the other is coupled to the inhibition of adenylate cyclase ($P2Y_{AC}$). $P2Y_{AC}$ is the best target for a platelet ADP receptor antagonist for several reasons. First, $P2Y_{AC}$ is predominately platelet specific. Secondly, it is required for ADP-induced aggregation. Thirdly, it plays an important role in sustaining thrombin or collagen-induced aggregation. Finally, it is the molecular target for anti-aggregatory drugs such as Clopidogrel and Ticlopidine. Both of these drugs have been shown to be efficacious in various thrombosis models. However, Clopidogrel has been shown to be an irreversible inhibitor of platelet aggregation with a slow onset of action. Similarly, the ATP analogues, AR-C67085 and AR-C69931MX, which are

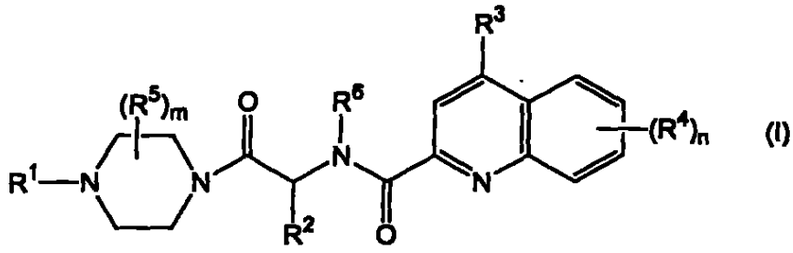
potent antagonists for ADP-induced platelet aggregation, have also been shown to be effective in thrombosis models and are currently under clinical investigation. All these findings indicate that ADP is a critical mediator of arterial thrombus formation and hence an excellent target for antithrombotic intervention.

When the properties of current oral platelet inhibitors, such as aspirin, Clopidogrel and Ticlopidine are compared, it becomes clear that, while relatively safe, current oral platelet inhibitors are only modestly effective in preventing thrombotic complications in patients with underlying vascular disease. It is clear that there is a need in this field for a potent, selective, reversible, orally active platelet ADP receptor ($P2Y_{AC}$) inhibitor.

SUMMARY OF THE INVENTION

The compounds of the invention are antagonists of the platelet ADP receptor, $P2Y_{AC}$, and are therefore useful in treating disease-states characterized by thrombotic activity and in so doing are useful as antithrombotic agents in the treatment and prevention of thrombosis.

Accordingly, in one aspect, the invention is directed to compounds selected from the group consisting of the following formula (I):



(I)

wherein:

m and n are independently 1 to 4;

R^1 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, aryloxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylaminocarbonyl, or heterocyclylcarbonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, haloalkylsulfonylaminoalkyl, carboxyalkylthioalkyl, alkoxycarbonylalkylthioalkyl, carboxyalkyl, (carboxy)(hydroxy)alkyl, carboxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, carboxyalkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aralkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkylaminocarbonylalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, (carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, or heterocyclylalkyl;

R^3 is aryl or aryloxy each independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

or R^3 is aralkyl or aralkoxy, wherein the alkyl radical in the aralkyl or aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the aryl radical in the aralkyl or aralkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

each R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

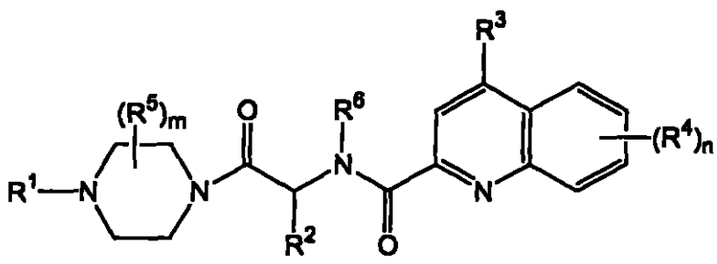
each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of individual stereoisomers, or a racemic mixture;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect, this invention is compounds selected from the group consisting of the following formula (II):



(II)

wherein:

m and n are independently 1 to 4;

R^1 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, aryloxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylaminocarbonyl, or heterocyclylcarbonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, haloalkylsulfonylaminoalkyl, carboxyalkylthioalkyl, alkoxycarbonylalkylthioalkyl, carboxyalkyl, (carboxy)(hydroxy)alkyl, carboxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, carboxyalkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aralkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkylaminocarbonylalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, (carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, or heterocyclylalkyl;

R^3 is heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

or R^3 is heteroarylalkoxy, wherein the alkoxy radical in the heteroarylalkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the heteroaryl radical in the heteroarylalkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

each R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and
each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl;
as a single stereoisomer, a mixture of individual stereoisomers, or a racemic mixture;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect, this invention is directed to pharmaceutical compositions useful in treating a mammal having a disease-state characterized by thrombotic activity, which composition comprises a pharmaceutically acceptable excipient and a compound of formula (I) or a compound of formula (II) as defined above.

In another aspect, this invention is directed to methods of treating disease-states characterized by thrombotic activity, which methods comprise administering to a mammal having a disease-state characterized by thrombotic activity a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or formula (II) as defined above.

Detailed Description of the Invention

Definitions

As used in the specification and appended claims, unless specified to the contrary, the following terms have the meaning indicated:

"Alkyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms, containing no unsaturation, having from one to eight carbon atoms, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond, *e.g.*, methyl, ethyl, *n*-propyl, 1-methylethyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, *n*-pentyl, 1,1-dimethylethyl (*t*-butyl), and the like. Unless stated otherwise specifically in the specification, it is understood that for radicals, as defined below, that contain a substituted alkyl group that the substitution can occur on any carbon of the alkyl group.

"Alkylene chain" refers to a straight or branched divalent hydrocarbon chain consisting solely of carbon and hydrogen, containing no unsaturation and having from one to eight carbon atoms, e.g., methylene, ethylene, propylene, n-butylene, and the like.

"Alkylcarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, acetyl, ethylcarbonyl, *n*-propylcarbonyl, and the like.

"Alkylcarbonylamino" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, acetylamino, ethylcarbonylamino, *n*-propylcarbonylamino, and the like.

"Alkylthio" refers to a radical of the formula $-S-R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methylthio, ethylthio, *n*-propylthio, and the like.

"Alkylsulfonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-S(O)_2-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., methylsulfonylmethyl, 2-methylsulfonylethyl, 2-ethylsulfonylpropyl, and the like.

"Alkoxy" refers to a radical of the formula -OR_a where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, 1-methylethoxy (*iso*-propoxy), *n*-butoxy, *n*-pentoxy, 1,1-dimethylethoxy (*t*-butoxy), and the like.

"Alkoxycarbonyl" refers to a radical of the formula -$C(O)OR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*-propoxycarbonyl, and the like.

"Alkoxycarbonylalkyl" refers to a radical of the formula -R_a-$C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonylmethyl, (1,1-dimethylethoxy)carbonylmethyl, 2-(methoxycarbonyl)ethyl, and the like.

"Alkoxycarbonylaminocarbonyl" refers to a radical of the formula -C(O)-N(H)-$C(O)OR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonylaminocarbonyl, ethoxycarbonylaminocarbonyl, *n*-propoxycarbonylaminocarbonyl, and the like.

"Alkoxyalkoxyalkylcarbonyl" refers to a radical of the formula -C(O)-R_a-O-R_a-O-R_a where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, 2-(ethoxy)ethoxymethylcarbonyl, 3-(2-(*n*-butoxy)ethoxy)propylcarbonyl, and the like.

"Alkoxycarbonylalkyl" refers to a radical of the formula -R_a-$C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonylmethyl, 2-(ethoxycarbonyl)ethyl, 2-(methoxycarbonyl)propyl, and the like.

"Alkoxycarbonylalkoxy" refers to a radical of the formula -O-R_a-$C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonylmethoxy, 2-(ethoxycarbonyl)ethoxy, 2-(methoxycarbonyl)propoxy, and the like.

"Alkoxycarbonylalkylcarbonyl" refers to a radical of the formula -C(O)-R_a-$C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonylmethylcarbonyl, 2-(ethoxycarbonyl)ethylcarbonyl, 2-(methoxycarbonyl)propylcarbonyl, and the like.

"Alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl" refers to a radical of the formula -R_a-C(O)-N(H)-R_a-$C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonylmethyl, 2-(ethoxycarbonyl)ethylaminocarbonylmethyl, 2-(2-(methoxycarbonyl)propylaminocarbonyl)propyl, and the like.

"Alkoxycarbonylalkylthioalkyl" refers to a radical of the formula -R_a-S-R_a-$C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonylmethylthiomethyl, 2-(ethoxycarbonyl)ethylthiomethyl, 2-(2-(methoxycarbonyl)propylthio)propyl, and the like.

"Alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl" refers to a radical of the formula -R_a-C(O)-O-R_a-$C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methoxycarbonylmethoxy, 2-(ethoxycarbonyl)ethoxycarbonylmethyl, 3-(2-(methoxycarbonyl)propoxycarbonyl)propyl, and the like.

"(Alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)-N(R_a)-R_a-C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, (methoxycarbonylmethyl)(methyl)aminocarbonylmethyl, 2-((ethoxycarbonylmethyl)(methyl)aminocarbonyl)ethyl, and the like.

"Amino" refers to the $-NH_2$ radical.

"Aminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-NH_2$, *e.g.*, aminomethyl, 2-aminomethyl, 2-aminopropyl, and the like.

"Aminocarbonyl" refers to the $-C(O)NH_2$ radical.

"Aminocarbonylalkoxy" refers to a radical of the formula $-O-R_a-C(O)NH_2$, *e.g.*, aminocarbonylmethoxy, 2-(aminocarbonyl)ethoxy, 2-(aminocarbonyl)propoxy, and the like.

"Aminocarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)NH_2$, *e.g.*, aminocarbonylmethyl, 2-(aminocarbonyl)ethyl, 2-(aminocarbonyl)propyl, and the like.

"Aryl" refers to a phenyl or naphthyl radical. Unless stated otherwise specifically in the specification, the term "aryl" or the prefix "ar-" (such as in "aralkyl") is meant to include aryl radicals optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, wherein each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl, each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain, and each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl as defined herein.

"Aralkyl" refers to a radical of the formula $-R_aR_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above, substituted by R_b, an aryl radical, as defined above, *e.g.*, benzyl. The R_a radical may be optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, wherein each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl, each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain, and each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl as defined herein. The R_b radical may be optionally substituted one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, wherein each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl, each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain, and each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl as defined herein.

"Aryloxy" refers to a radical of the formula $-OR_b$ where R_b is an optionally substituted aryl radical as defined above, *e.g.*, phenoxy.

"Arylcarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-R_b$ where R_b is an optionally substituted aryl radical as defined above, *e.g.*, phenylcarbonyl, (4-acetylaminophenyl)carbonyl,

(2-methoxyphenyl)carbonyl, and the like. For R^1, preferred arylcarbonyl radicals are those radicals wherein the R_b group is optionally substituted by by one or more substituents independently selected from the group consisting of acetylamino, carboxy, aminocarbonyl, alkoxycarbonyl, haloalkoxy, alkoxy, and alkyl.

"Aryloxycarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)OR_b$ where R_b is an optionally substituted aryl radical as defined above, *e.g.*, phenoxycarbonyl.

"Aryloxyalkylcarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)OR_bR_a$ where R_a is an alkyl radical, as defined above, substituted by R_b, an optionally substituted aryl radical, as defined above, *e.g.*, phenoxymethylcarbonyl, (2-phenoxyethyl)carbonyl, and the like.

"Aralkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_e$ where R_e is an optionally substituted aralkyl radical as defined above, *e.g.*, benzyloxy, 3-phenylpropoxy, and the like.

"Aralkoxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-OR_e$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_e is an optionally substituted aralkyl radical as defined above, *e.g.*, benzyloxymethyl, 2-(benzyloxy)ethyl, 2-(benzyloxy)propyl, and the like.

"Aralkoxycarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)OR_e$ where R_e is an optionally substituted aralkyl radical as defined above, *e.g.*, benzyloxycarbonyl, and the like.

"Aralkoxycarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)OR_e$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_e is an optionally substituted aralkyl radical as defined above, *e.g.*, benzyloxycarbonylmethyl, 2-(benzyloxycarbonyl)ethyl, 3-((naphthalen-2-yl)oxy)carbonyl)propyl, and the like.

"Aralkoxycarbonylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)-C(O)OR_e$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_e is an optionally substituted aralkyl radical as defined above, *e.g.*, benzyloxycarbonylaminomethyl, 2-(benzyloxycarbonylamino)ethyl, 2-(benzyloxycarbonylamino)propyl, and the like.

"Carboxy" refers to the $-C(O)OH$ radical.

"Carboxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)OH$, where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, carboxymethyl, 2-carboxyethyl, 2-carboxypropyl and the like.

"Carboxyalkoxy" refers to a radical of the formula $-O-R_a-C(O)OH$, where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, carboxymethoxy, 2-carboxyethoxy, 2-carboxypropoxy, and the like.

"Carboxyalkylcarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-R_a-C(O)OH$, where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, 2-carboxyethylcarbonyl, carboxymethylcarbonyl, 3-carboxypropylcarbonyl, and the like.

"Carboxyalkylamino" refers to a radical of the formula $-N(H)-R_a-C(O)OH$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, carboxymethylamino, 2-carboxyethylamino, 3-carboxypropylamino, and the like.

"Carboxyalkylaminocarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)-N(H)-R_a-C(O)OH$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, carboxymethylaminocarbonylmethyl, 2-(carboxymethylaminocarbonyl)ethyl, 2-(2-carboxyethyl)aminocarbonyl)ethyl, 3-(2-carboxyethyl)aminocarbonyl)butyl, and the like.

"Carboxyalkylthioalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-S-R_a-C(O)OH$ were each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, carboxymethylthiomethyl, (1-carboxyethyl)thiomethyl, 2-((1-carboxypropyl)thio)ethyl, and the like.

"Carboxyalkoxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-O-R_a-C(O)OH$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, 2-(carboxymethoxy)ethyl, (2-carboxyethoxy)methyl, 3-(2-carboxypropoxy)propyl, and the like.

"Carboxyalkoxycarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)-O-R_a-C(O)OH$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, carboxymethoxycarbonylmethyl, 2-(carboxymethoxycarbonyl)ethyl, 2-((2-carboxyethoxy)carbonyl)propyl, and the like.

"Cycloalkyl" refers to a stable 3- to 10-membered monocyclic or bicyclic radical which is saturated, and which consist solely of carbon and hydrogen atoms, *e.g.*, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclobutyl, cyclohexyl, decalinyl and the like. Unless otherwise stated specifically in the specification, the term "cycloalkyl" is meant to include cycloalkyl radicals which are optionally substituted one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_z-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, wherein each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl, each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain, and each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl as defined herein.

"Cycloalkylcarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-R_c$ where R_c is a cycloalkyl radical as defined above, *e.g.*, cyclobutylcarbonyl, cyclopropylcarbonyl, and the like. For R^1, a preferred cycloalkylcarbonyl radical is that radical wherein the R_c group is optionally substituted by a phenyl group.

"(Carboxy)(hydroxy)alkyl" refers to a radical of the formula $-R_a(OH)-C(O)OH$ wherein R_a is an alkyl radical defined above substituted by an hydroxy radical and a carboxy radical, as defined herein, *e.g.*, 1-carboxy-3-hydroxypropyl, 2-carboxy-4-hydroxybutyl, 1-carboxy-5-hydroxypent-2-yl, and the like.

"(Carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)-N(R_a)-R_a-C(O)OH$ wherein each R_a is independently an alkyl radical as defined above, and wherein the nitrogen atom is substituted by the R_a group and the $-R_a-C(O)OH$ group, *e.g.*, (carboxyethyl)(ethyl)aminocarbonylmethyl, 2-((2-carboxyethyl)(methyl)aminocarbonyl)ethyl, and the like.

"Cyano" refers to the -C≡N radical.

"Dialkylamino" refers to a radical of the formula $-N(R_a)-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical, *e.g.*, dimethylamino, diethylamino, methylethylamino, and the like.

"Dialkylaminocarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-N(R_a)-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical, *e.g.*, dimethylaminocarbonyl, diethylaminocarbonyl, methyl(ethyl)aminocarbonyl, and the like.

"Dialkylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(R_a)-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, dimethylaminomethyl, 2-(diethylamino)ethyl, 3-(methyl(ethyl)amino)propyl, and the like.

"Dialkylaminoalkoxy" refers to a radical of the formula $-O-R_a-N(R_a)-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, dimethylaminomethoxy, 2-(diethylamino)ethoxy, 3-(methyl(ethyl)amino)propoxy, and the like.

"Di(alkylcarbonyl)amino" refers to a radical of the formula $-N(C(O)-R_a)-C(O)-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, di(acetyl)amino, di(ethylcarbonyl)amino, and the like.

"Halo" refers to bromo, chloro, iodo or fluoro.

"Haloalkyl" refers to an alkyl radical, as defined above, that is substituted by one or more halo radicals, as defined above, *e.g.*, trifluoromethyl, difluoromethyl, trichloromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1-fluoromethyl-2-fluoroethyl, 3-bromo-2-fluoropropyl, 1-bromomethyl-2-bromoethyl, and the like.

"Haloalkylsulfonylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)-S(O)_2R_f$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_f is a haloalkyl radical as defined above, *e.g.*, 2-(trifluoromethoxysulfonylamino)ethyl, 3-(trifluoromethoxysulfonylamino)propyl, and the like.

"Haloalkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_f$ where R_f is an haloalkyl radical as defined above, *e.g.*, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trichloromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 1-fluoromethyl-2-fluoroethoxy, 3-bromo-2-fluoropropoxy, 1-bromomethyl-2-bromoethoxy, and the like.

"Haloalkenyloxy" refers to a radical of the formula $-OR_g$ where R_g is an haloalkenyl radical as defined above, as defined above, *e.g.*, 1,2-difluoroethenyloxy, 3-bromo-2-fluoroprop-1-enyloxy, 1,2-dibromoethenyloxy, and the like.

"Haloalkoxycarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)OR_f$ where R_f is an haloalkyl radical as defined above, *e.g.*, trifluoromethoxycarbonyl, difluoromethoxycarbonyl, trichloromethoxycarbonyl, 2,2,2-trifluoroethoxycarbonyl, 1-fluoromethyl-2-fluoroethoxycarbonyl, 3-bromo-2-fluoropropoxycarbonyl, 1-bromomethyl-2-bromoethoxycarbonyl, and the like.

"Hydroxy" refers to the -OH radical.

"Hydroxyalkyl" refers to a alkyl radical as defined above that is substituted by a hydroxy radical, *e.g.*, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 4-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, and the like.

"Heterocyclyl" refers to a stable 3- to 15-membered ring radical which consists of carbon atoms and from one to five heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur. For purposes of this invention, the heterocyclyl radical may be a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system, which may include fused or bridged ring systems; and the nitrogen, carbon or sulfur atoms in the heterocyclyl radical may be optionally oxidized; the nitrogen atom may be optionally quaternized; and the heterocyclyl radical may be aromatic or partially or fully saturated. The heterocyclyl radical may be attached to the main structure at any heteroatom or carbon atom which results in the creation of a stable compound. Examples of such heterocyclyl radicals include, but are not limited to, azepinyl, acridinyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, benzopyranyl, benzopyranonyl, benzofuranyl, benzofuranonyl, benzothienyl, carbazolyl, cinnolinyl, decahydroisoquinolyl, dioxolanyl, furanyl, furanonyl, isothiazolyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, isothiazolidinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, indanyl, indolizinyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, oxadiazolyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxoazepinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, oxiranyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, quinolinyl, quinuclidinyl, isoquinolinyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, tetrahydrofuryl, triazinyl, tetrahydropyranyl, thienyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxide, and thiamorpholinyl sulfone. Unless stated otherwise specifically in the specification, the term "heterocyclyl" is meant to include heterocyclyl radicals as defined above which are optionally substituted one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, wherein each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl, each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain, and each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl as defined herein.

"Heteroaryl" refers to a heterocyclyl radical as defined above wherein the heterocyclyl radical is partially or fully aromatic.

"Heterocyclylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-R_h$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_h is an heterocyclyl radical as defined above, *e.g.*, imidazol-3-ylmethyl, triazol-3-ylmethyl, 2-tetrazolylethyl, and the like. For R^2, preferred heterocyclylalkylradicals are

those radicals where R_h is selected from the group consisting of imidazolyl (optionally substituted by carboxyalkyl), indolyl, triazolyl and tetrazolyl.

"Heterocyclylalkoxy" refers to a radical of the formula -O-R_a-R_h where R_a is an alkyl radical as defined above and R_h is an heterocyclyl radical as defined above, *e.g.*, 1-tetrazolylethoxy, oxiranylmethoxy, and the like. For R^3, preferred heterocyclylalkoxy radicals are those radicals where R_h is selected from the group consisting of oxiranyl or tetrazolyl. For R^4, preferred heterocyclylalkoxy radicals are those radicals where R_h is pyrrolidinyl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy and carboxy).

"Heteroarylalkoxy" refers to a heterocyclylalkoxy radical as defined above wherein the heterocyclyl radical is partially or fully aromatic.

"Heterocyclylcarbonyl" refers to a radical of the formula -C(O)-R_h where R_h is a heterocyclyl radical as defined above, *e.g.*, furan-2-ylcarbonyl, piperidin-4-ylcarbonyl, thien-2-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, and the like. For R^1, preferred heterocyclylcarbonyl radicals are those radicals wherein R_h is selected from the group consisting of furanyl, thienyl, piperidinyl, morpholinyl and pyridinyl (optionally substituted by one or more substitutents independently selected from the group consisting of hydroxy, halo and alkyl).

"Monoalkylamino" refers to a radical of the formula -N(H)-R_a where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methylamino, ethylamino, *n*-propylamino, and the like.

"Monoalkylaminocarbonyl" refers to a radical of the formula -C(O)-N(H)-R_a where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl, *n*-propylaminocarbonyl, and the like.

"Mammal" includes humans and domesticated animals, such as cats, dogs, swine, cattle, sheep, goats, horses, rabbits, and the like.

"Nitro" refers to the -NO_2 radical.

As used herein, "methods known to one of ordinary skill in the art" may be identified though various reference books and databases. Suitable reference books and treatise that detail the synthesis of reactants useful in the preparation of compounds of the present invention, or provide references to articles that describe the preparation, include for example, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler *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. Specific and analogous reactants may also be identified through the indices of known chemicals prepared by the Chemical Abstract Service of the American Chemical Society,

which are available in most public and university libraries, as well as through on-line databases (the American Chemical Society, Washington, D.C. may be contacted for more details). Chemicals that are known but not commercially available in catalogs may be prepared by custom chemical synthesis houses, where many of the standard chemical supply houses (e.g., those listed above) provide custom synthesis services.

"Prodrugs" is meant to indicate a compound that may be converted under physiological conditions or by solvolysis to a biologically active compound of the invention. Thus, the term "prodrug" refers to a metabolic precursor of a compound of the invention that is pharmaceutically acceptable. A prodrug may be inactive when administered to a subject in need thereof, but is converted in vivo to an active compound of the invention. Prodrugs are typically rapidly transformed in vivo to yield the parent compound of the invention, for example, by hydrolysis in blood. The prodrug compound often offers advantages of solubility, tissue compatibility or delayed release in a mammalian organism (see, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

A discussion of prodrugs is provided in Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated in full by reference herein.

The term "prodrug" is also meant to include any covalently bonded carriers which release the active compound of the invention in vivo when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs of a compound of the invention may be prepared by modifying functional groups present in the compound of the invention in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or in vivo, to the parent compound of the invention. Prodrugs include compounds of the invention wherein a hydroxy, amino or mercapto group is bonded to any group that, when the prodrug of the compound of the invention is administered to a mammalian subject, cleaves to form a free hydroxy, free amino or free mercapto group, respectively. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol and amine functional groups in the compounds of the invention and the like.

"Stable compound" and "stable structure" are meant to indicate a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

"Optional" or "optionally" means that the subsequently described event of circumstances may or may not occur, and that the description includes instances where said event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, "optionally substituted aryl" means that the aryl radical may or may not be substituted and that the description includes both substituted aryl radicals and aryl radicals having no substitution.

"Pharmaceutically acceptable salt" includes both acid and base addition salts.

"Pharmaceutically acceptable acid addition salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free bases, which are not biologically or otherwise undesirable, and which are formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, and organic acids such as acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, *p*-toluenesulfonic acid, salicylic acid, and the like.

"Pharmaceutically acceptable base addition salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free acids, which are not biologically or otherwise undesirable. These salts are prepared from addition of an inorganic base or an organic base to the free acid. Salts derived from inorganic bases include, but are not limited to, the sodium, potassium, lithium, ammonium, calcium, magnesium, iron, zinc, copper, manganese, aluminum salts and the like. Preferred inorganic salts are the ammonium, sodium, potassium, calcium, and magnesium salts. Salts derived from organic bases include, but are not limited to, salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion exchange resins, such as isopropylamine, trimethylamine, diethylamine, triethylamine, tripropylamine, ethanolamine, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, dicyclohexylamine, lysine, arginine, histidine, caffeine, procaine, hydrabamine, choline, betaine, ethylenediamine, glucosamine, methylglucamine, theobromine, purines, piperazine, piperidine, *N*-ethylpiperidine, polyamine resins and the like. Particularly preferred organic bases are isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexylamine, choline and caffeine.

"Therapeutically effective amount" refers to that amount of a compound of the invention which, when administered to a human in need thereof, is sufficient to effect treatment, as defined below, for a disease-state characterized by thrombotic activity. The amount of a compound of the invention which constitutes a "therapeutically effective amount" will vary depending on the compound, the condition and its severity, and the age of the human to be treated, but can be determined routinely by one of ordinary skill in the art having regard to his own knowledge and to this disclosure.

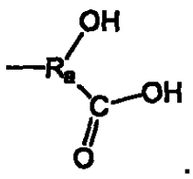
"Treating" or "treatment" as used herein covers the treatment of a disease-state in a mammal, preferably a human, which disease-stated is characterized by thrombotic activity, and includes:

(i) preventing the condition from occurring in a human, in particular, when such human is predisposed to the condition but has not yet been diagnosed as having it;

(ii) inhibiting the condition, *i.e.*, arresting its development; or

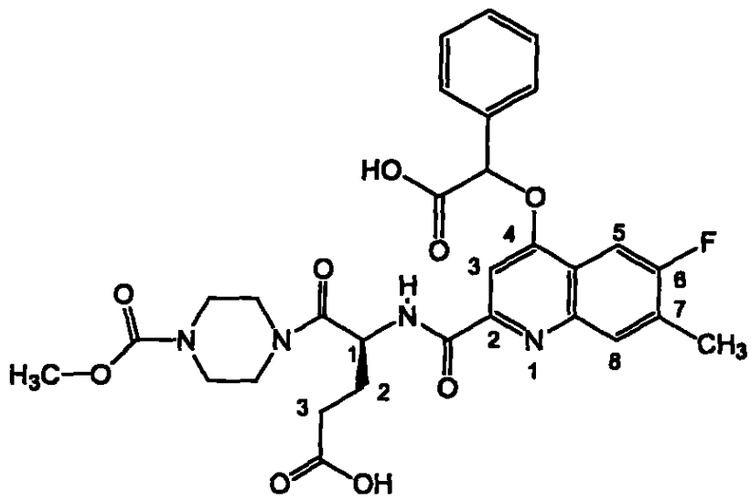
(iii) relieving the condition, *i.e.*, causing regression of the condition.

In the above definitions, the use of parentheses in a formula is used to conserve space. Accordingly, the use of parenthesis in a formula indicates that the group enclosed within the parentheses is attached directly to the atom preceding the parenthesis. For example, the term "(carboxy)(hydroxy)alkyl" is defined as a radical of the formula $-R_a(OH)-C(O)OH$. This formula can be drawn as follows:



It will also be appreciated that certain compounds of the invention or pharmaceutically acceptable salts thereof, may exist in, and be isolated in, isomeric forms, including tautomeric forms, *cis*- or *trans*-isomers. In addition, certain compounds of the invention or pharmaceutically acceptable salts thereof may contain one or more asymmetric centers and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, such as (*R*)- or (*S*)-. The present invention is meant to include all such possible isomers, as well as their racemic and optically pure forms. Optically active (*R*)- and (*S*)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents by methods known to those of ordinary skill in the art, or resolved using conventional techniques. When the compounds described herein contain olefinic double bonds or other centers of geometric asymmetry, and unless specified otherwise, it is intended that the compounds include both E and Z geometric isomers.

The nomenclature used herein is a modified form of the I.U.P.A.C. nomenclature system wherein the compounds of the invention are named herein as derivatives of the quinoline moiety.



is named herein as 2-[1*S*-(4-(methoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline. Unless otherwise indicated, compound names are intended to include any single stereoisomer, enantiomer, racemate or mixtures thereof.

Utility of the Compounds of the Invention

The compounds of the invention act as reversible, selective antagonists of the platelet ADP receptor, $P2Y_{AC}$. Accordingly, the compounds are useful in treating disease-states which are characterized as having thrombotic activity. In particular, the compounds are useful as inhibitors of platelet activation, aggregation and degranulation, anti-thrombotic agents or in the treatment or prophylaxis of unstable angina, coronary angioplasty (PTCA), myocardial infarction, perithrombolysis, primary arterial thrombotic l complications of atherosclerosis such as thrombotic or embolic stroke, peripheral vascular disease, myocardial infarction with or without thrombolysis, arterial complications due to interventions in atherosclerotic disease such as angioplasty, endarterectomy, stent placement, coronary and other vascular graft surgery, thrombotic complications of surgical or mechanical damage such as tissue salvage following accidental or surgical trauma, reconstructive surgery including skin and muscle flaps, conditions with a diffuse thrombotic/platelet consumption component such as disseminated intravascular coagulation, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome, thrombotic complications of septicemia, adult respiratory distress syndrome, anti-phospholipid syndrome, heparin-induced thrombocytopaenia and pre-eclampsia/eclampsia, or venous thrombosis such as deep vein thrombosis, venoocclusive disease, hematological conditions such as myeloproliferative disease, including thrombocythemia; or in the prevention of mechanically-induced platelet activation *in vivo*, such as cardiopulmonary bypass (prevention of microthromboembolism), mechanically- induced platelet activation *in vitro*, such as use in the preservation of blood products, *e.g.* platelet concentrates, or shunt occlusion such as in renal dialysis and plasmapheresis, thrombosis secondary to vascular damage/inflammation such as vasculitis, arteritis, glomerulonephritis, inflammatory bowel disease and organ graft rejection, conditions such as migraine, Raynaud's phenomenon, atheromatous plaque formation/progression, vascular stenosis/restenosis and asthma, in which platelet-derived factors are implicated in the disease process.

The compounds of formula (I) are also useful as standard or reference compounds, for example, as a quality standard or control, in tests or assays involving the inhibition of the platelet ADP receptor, $P2Y_{AC}$. Such compounds may be provided in a commercial kit, for example, for use in pharmaceutical research involving the platelet ADP receptor, $P2Y_{AC}$. For example, a compound of formula (I) could be used as a reference in an assay to compare its

known activity to a compound with an unknown activity. This would ensure that the experimenter that the assay was being performed properly and provide a basis for comparison, especially if the test compound was a derivative of the reference compound. When developing new assays or protocols, compounds of formula (I) could be used to test their effectiveness.

Testing of the Compounds of the Invention

The ability of the compounds to inhibit the platelet adenosine diphosphate receptor known as the $P2Y_{AC}$ receptor, and its biological effects may be tested in a variety of *in vitro* , *ex vivo* and *in vivo* assays. For example, the ability of the compounds to bind to the $P2Y_{AC}$ receptor may be measured by methods similar to those described in Gachet, C. *et al.*, *Br. J. Haemotol.* (1995), Vol. 91, pp. 434-444 and Mills, D.C.B., *Thromb. Haemost.* (1996), Vol. 76, No. 6, pp. 835-856, and by the method described below in Example 4. The ability of the compounds to inhibit ADP-induced aggregation of platelets may be measured by methods similar to those described in R.G. Humphries, *Br. J. Pharm.* (1995), Vol. 115, pp. 1110-1116 and *Methods in Enzymology*, Vol. 169, p. 3 and by the method described below in Example 5. The ability of the compounds to inhibit thrombus formation *in vivo* or *ex vivo* may be measured by methods similar to those described in J.M. Herbert, *Cardiovasc: Drug Reviews* (1993), Vol. 11, No. 2, pp. 180-198 or J.D. Folts, *Circulation* (1976), Vol. 54, No. 3, p. 365, or by the methods described below in Example 6. The results of these assays clearly demonstrate that the compounds of the invention are functional antagonists of the platelet adenosine diphosphate receptor and are thereful useful in inhibiting platelet aggregation and thrombus formation.

Administration of the Compounds of the Invention

Administration of the compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts, in pure form or in an appropriate pharmaceutical composition, can be carried out *via* any of the accepted modes of administration or agents for serving similar utilities. Thus, administration can be, for example, orally, nasally, parenterally, topically, transdermally, or rectally, in the form of solid, semi-solid, lyophilized powder, or liquid dosage forms, such as for example, tablets, suppositories, pills, soft elastic and hard gelatin capsules, powders, solutions, suspensions, or aerosols, or the like, preferably in unit dosage forms suitable for simple administration of precise dosages. The compositions will include a conventional pharmaceutical carrier or excipient and a compound of the invention as the/an active agent, and, in addition, may include other medicinal agents, pharmaceutical agents, carriers, adjuvants, *etc.*

Generally, depending on the intended mode of administration, the pharmaceutically acceptable compositions will contain about 1% to about 99% by weight of a compound(s) of the

invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and 99% to 1% by weight of a suitable pharmaceutical excipient. Preferably, the composition will be about 5% to 75% by weight of a compound(s) of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with the rest being suitable pharmaceutical excipients.

The preferred route of administration is oral, using a convenient daily dosage regimen which can be adjusted according to the degree of severity of the disease-state to be treated. For such oral administration, a pharmaceutically acceptable composition containing a compound(s) of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is formed by the incorporation of any of the normally employed excipients, such as, for example, pharmaceutical grades of mannitol, lactose, starch, pregelatinized starch, magnesium stearate, sodium saccharine, talcum, cellulose ether derivatives, glucose, gelatin, sucrose, citrate, propyl gallate, and the like. Such compositions take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, sustained release formulations and the like.

Preferably such compositions will take the form of capsule, caplet or tablet and therefore will also contain a diluent such as lactose, sucrose, dicalcium phosphate, and the like; a disintegrant such as croscarmellose sodium or derivatives thereof; a lubricant such as magnesium stearate and the like; and a binder such as a starch, gum acacia, polyvinylpyrrolidone, gelatin, cellulose ether derivatives, and the like.

The compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts, may also be formulated into a suppository using, for example, about 0.5% to about 50% active ingredient disposed in a carrier that slowly dissolves within the body, *e.g.*, polyoxyethylene glycols and polyethylene glycols (PEG), *e.g.*, PEG 1000 (96%) and PEG 4000 (4%).

Liquid pharmaceutically administrable compositions can, for example, be prepared by dissolving, dispersing, *etc.*, a compound(s) of the invention (about 0.5% to about 20%), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and optional pharmaceutical adjuvants in a carrier, such as, for example, water, saline, aqueous dextrose, glycerol, ethanol and the like, to thereby form a solution or suspension.

If desired, a pharmaceutical composition of the invention may also contain minor amounts of auxiliary substances such as wetting or emulsifying agents, pH buffering agents, antioxidants, and the like, such as, for example, citric acid, sorbitan monolaurate, triethanolamine oleate, butylated hydroxytoluene, *etc.*

Actual methods of preparing such dosage forms are known, or will be apparent, to those skilled in this art; for example, see *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990). The composition to be administered will, in any event, contain a therapeutically effective amount of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for treatment of a disease-state characterized by

thrombotic activity in accordance with the teachings of this invention.

The compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts, are administered in a therapeutically effective amount which will vary depending upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed; the metabolic stability and length of action of the compound; the age, body weight, general health, sex, and diet of the patient; the mode and time of administration; the rate of excretion; the drug combination; the severity of the particular disease-states; and the host undergoing therapy. Generally, a therapeutically effective daily dose is from about 0.14 mg to about 14.3 mg/kg of body weight per day of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; preferably, from about 0.7 mg to about 10 mg/kg of body weight per day; and most preferably, from about 1.4 mg to about 7.2 mg/kg of body weight per day. For example, for administration to a 70 kg person, the dosage range would be from about 10 mg to about 1.0 gram per day of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably from about 50 mg to about 700 mg per day, and most preferably from about 100 mg to about 500 mg per day.

Preferred Embodiments

Of the compounds of the invention as set forth above in the Summary of the Invention, several groups of compounds are particularly preferred.

Of the compounds of formula (I) as set forth above in the Summary of the Invention, a preferred group of compounds is that group of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^8$;

each R^4 is is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen or alkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

Of this preferred group of compounds, a preferred subgroup of compounds is that subgroup of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of carboxy or alkoxycarbonyl;

each R^4 is is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halo, or haloalkyl;

R^5 is hydrogen; and

R^6 is hydrogen.

Of this preferred subgroup of compounds, a preferred compound is 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)phenylquinoline in trifluoroacetic acid.

Another preferred group of compounds of formula (I) is that group of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aryloxy optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_z-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

Of this preferred group of compounds, a preferred subgroup of compounds is that subgroup of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aryloxy optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, tetrazolyl, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halo, or haloalkyl;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

Of this preferred subgroup of compounds, preferred compounds are selected from the group consisting of the following:

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-amino-5-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(4-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxymethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-(1-amino-1-carboxy)methyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-(2-amino-2-carboxy)ethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-methyl-5-carboxy)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(5-carboxy-2-diethylaminomethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-tetrazol-5-yl)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-trifluoromethylsulfonylamino)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid; and

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(3-carboxy)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid.

Another preferred group of compounds of formula (I) is that group of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkyl wherein the alkyl radical in the aralkyl substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the aryl radical in the aralkyl substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

Another preferred group of compounds of formula (I) is that group of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkoxy wherein the alkyl radical in the aralkyl substituent is not optionally substituted and wherein the aryl radical in the aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^8$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

Of this preferred group of compounds, a preferred subgroup of compounds is that subgroup of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkoxy wherein the aryl radical in the aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, and $-R^8-N(R^7)_2$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, or haloalkyl;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

Of this preferred subgroup of compounds, preferred compounds are selected from the group consisting of the following:

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-benzyloxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-benzyloxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxy-8-methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxy-8-methoxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(4-methoxycarbonyl)benzyloxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(4-carboxy)benzyloxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(3-methoxycarbonyl)benzyloxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)benzyloxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline; and

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline.

Another preferred group of compounds of formula (I) is that group of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkoxy wherein the alkyl radical in the aralkoxy substituent is substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the aryl radical in the aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$,

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

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

Of this preferred group of compounds, a preferred subgroup of compounds is that subgroup of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkoxy wherein the alkyl radical in the aralkoxy substituent is substituted by $-R^8-C(O)OR^7$, and wherein the aryl radical in the aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo and $-R^8-OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, amino, monoalkylamino, or dialkylamino;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

Of this preferred subgroup of compounds, preferred compounds are selected from the group consisting of the following:

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-methoxycarbonyl)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-methoxycarbonyl)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-chloro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-naphth-1-yl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-methoxycarbonyl-1-phenyl)methoxyquinoline in acetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in acetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-fluoro-4-(1-carboxy-1-(2-fluoro)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(1-ethoxycarbonyl-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-fluoro-4-(1-carboxy-1-(4-chloro)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-fluoro-4-(1-carboxy-1-(3-methoxy)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6,8-difluoro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-dimethylamino-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-chloro-6-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-chloro-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-methoxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(methoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethylaminocarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(furan-2-ylcarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(phenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline; and

2-[1*S*-(4-(phenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid.

Of the compounds of formula (II) as set forth above in the Summary of the Invention, a preferred group of compounds is that group of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, and $-R^8-N(R^7)_2$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, amino, monoalkylamino, or dialkylamino;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

Of this preferred group of compounds, a preferred compound is 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)quinoline in trifluoroacetic acid.

Another preferred group of compounds of formula (II) is that group of compounds wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is heteroarylalkoxy, wherein the alkoxy radical in the heteroarylalkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo and $-R^8-C(O)OR^7$, and wherein the heteroaryl radical in the heteroarylalkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, and $-R^8-N(R^7)_2$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, amino, monoalkylamino, or dialkylamino;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

Of this preferred group of compounds, preferred compounds are selected from the group consisting of the following:

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(5-methylisoxaxol-3-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-methylthiazol-4-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-methoxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-ethoxycarbonyl-1-chloro)methoxyquinoline;

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-8-fluoro-4-(1-carboxy-1-thien-3-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-(5-methylisoxazol-3-yl)methoxyquinoline; and

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-(2-methylthiazol-4-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid.

Preparation of the Compounds of the Invention

The compounds of the invention are prepared according to the methods described below in the following Reaction Schemes. It is understood that those compounds of the invention which are not specifically prepared in the following Reaction Schemes may be prepared by similar synthetic processes with the appropriately substituted starting materials and reagents. It is also understood that during the preparation of the compounds of the invention, as described below, additional reactive groups (for example, hydroxy, amino or carboxy groups) on the intermediate compounds utilized in the preparation may be protected as needed by the appropriate protecting group by treating the intermediate compound prior to the desired reaction with the appropriate protecting group precursor by methods known to those of ordinary skill in the art. The protecting groups may then be removed as desired by methods known to those of ordinary skill in the art, for example, by acidic or basic hydrolysis. Such protecting groups and methods are described in detail in Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, 1991, John Wiley & Sons. Preferred nitrogen-protecting groups are "Boc" (*t*-butoxycarbonyl) and "CBZ" (benzyloxycarbonyl).

It will also be appreciated by those skilled in the art, although such protected derivatives of compounds of the invention as described above in the Summary of the Invention, may not possess pharmacological activity as such, they may be administered to a mammal having a disease-state characterized by thrombotic activity and thereafter metabolized in the body to form compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives may therefore be described as "prodrugs". All prodrugs of compounds of the invention are included within the scope of the invention.

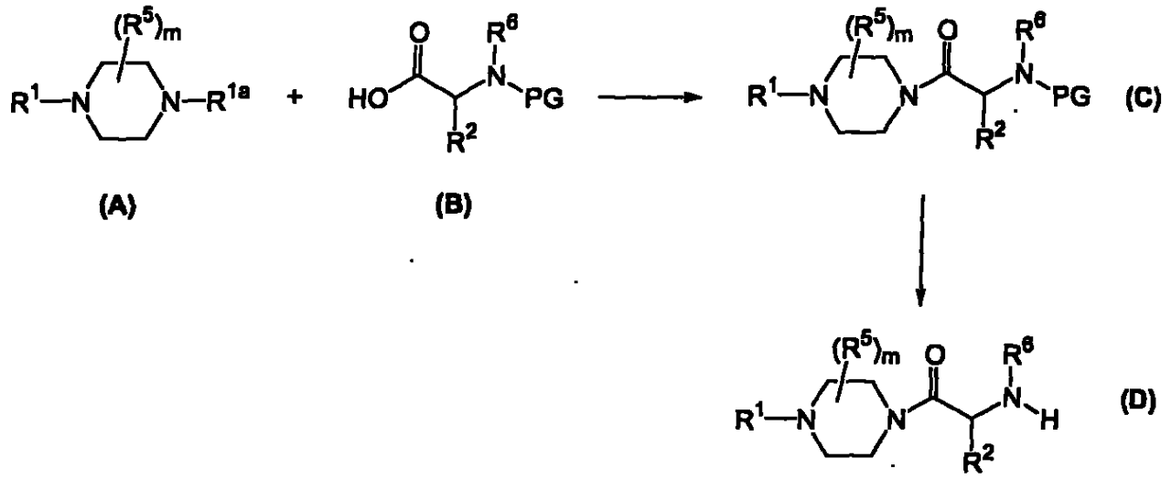
It is understood that in the following description, combinations of substituents and/or variables of the depicted formulae are permissible only if such conbinations result in stable compounds which can be isolated by methods known to those of ordinary skill in the art. Transient compounds are indicated by brackets.

For purposes of convenience, the preparation of compounds of formula (I) (where R^3 is aryl, aralkyl, aryloxy or aralkoxy) are only described below. However, one of ordinary skill in the art would understand that in order to prepare the corresponding compounds of formula (II), all that one would need to do is replace the pertinent intermediates (such as compounds of formula (J)) with the appropriate compound (such as compounds of formula (J) where R^{3a} is heteroarylalkyl) and to adjust the experimental parameters accordingly.

A. Preparation of Compounds of formula (D)

Compounds of formula (D) are intermediates used in the preparation of the compounds of the invention. They may be prepared as described below in Reaction Scheme 1 wherein m, R^1, R^2, R^5, and R^6 are as described above in the Summary of the Invention; PG is a nitrogen-protecting group; and R^{1a} is hydrogen (or a nitrogen protecting group if R^1 is hydrogen):

REACTION SCHEME 1



Compounds of formulae (A) and (B) are commercially available, for example, from Aldrich, or may be prepared according to methods known to those of ordinary skill in the art, or by methods as described herein.

In general, compounds of formula (D) are prepared by first treating a compound of formula (B) in an aprotic solvent mixture, such as tetrahydrofuran (THF) and methylene chloride, with a slightly excess molar amount of a peptide coupling reaction additive, such as 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) and a slightly excess molar amount of coupling agent for amide formation, such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDCI) at ambient temperature. To this mixture is added a slightly excess molar amount of a compound of formula (A) where R^{1a} is hydrogen and the resulting reaction mixture is allowed to stir overnight at ambient temperature. The compound of formula (C) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as evaporation and extraction.

Depending on what PG is, the compound of formla (C) is then reduced under standard hydrogenation conditions, such as treatment with pladium over carbon under hydrogen or treated under standard hydrolysis conditions to form a compound of formula (D), which is isolated form the reaction mixture by filtration.

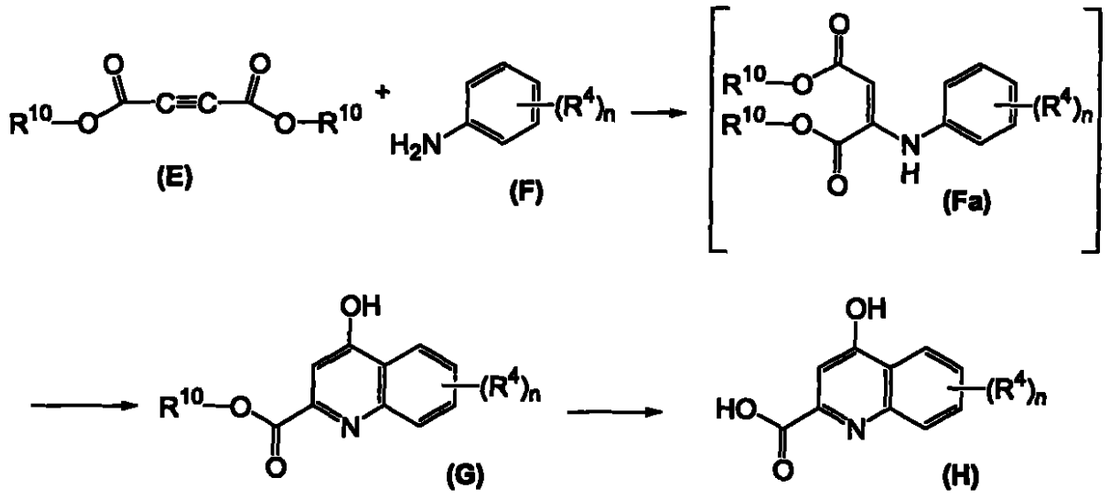
Alternatively, compounds of formula (A) where R^1 is hydrogen and R^{1a} is a nitrogen protecting group can be treated with the appropriately subsituted acid halide, carbamoyl halide or isocyanate to yield the corresponding appropriately substituted compounds of formula (A),

which can then be treated to standard deprotecting procedures to remove the R^{10} nitrogen protecting group prior to being reacted with the compound of formula (B) to form compounds of formula (C) and (D) wherein R^1 is as described above in the Summary of the Invention.

B. Preparation of Compounds of formula (H)

Compounds of formula (H) are intermediates in the preparation of compounds of formula (I) and are prepared as described below in Reaction Scheme 2a wherein n is as described as above in the Summary of the Invention; R^4 is as described above in the Summary of the Invention; and R^{10} is alkyl or aralkyl:

REACTION SCHEME 2a



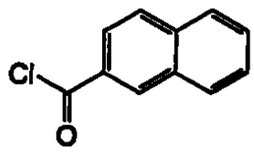
Compounds of formulae (E), and (F) are commercially available, for example, from Aldrich, or may be prepared according to methods known to those of ordinary skill in the art. Compounds of formula (G) and formula (H) may alternatively be prepared by methods disclosed in Great Britain Patent No. 1,334,705.

In general, compounds of formula (H) are prepared by first treating a compound of formula (F) in a protic solvent, such as methanol, with an equimolar amount of a compound of formula (E) with stirring at ambient temperature for about 30 minutes to about an hour, preferably for about 30 minutes. The solvent is removed by evaporation to form a residue.

To an aprotic polar solvent, such as diphenyl ether, heated to between about 200°C and about 250°C, preferably to about 250°C is then added the residue and the temperature of the reaction mixture is maintained at the high temperature for about 30 minutes to an hour, preferably for about 30 minutes, at which point the reaction mixture is allowed to cool to ambient temperature. The resulting precipitate is collected and washed with a aprotic polar

solvent, such as ether, which is previously heated to below boiling temperature, to give compounds of formula (G). Further purification, for example, by dissolving the mixture in a protic solvent at boiling temperature, such as methanol, and then allowing the mixture to cool to ambient temperature for a period of about 1 to about 2 days, preferably for about 2 days, yields a compound of formula (H), which is isolated from the reaction mixture by standard techniques.

Alternatively, compounds of formula (D) as prepared above in Reaction Scheme 1 can be reacted with compounds of the following structure:

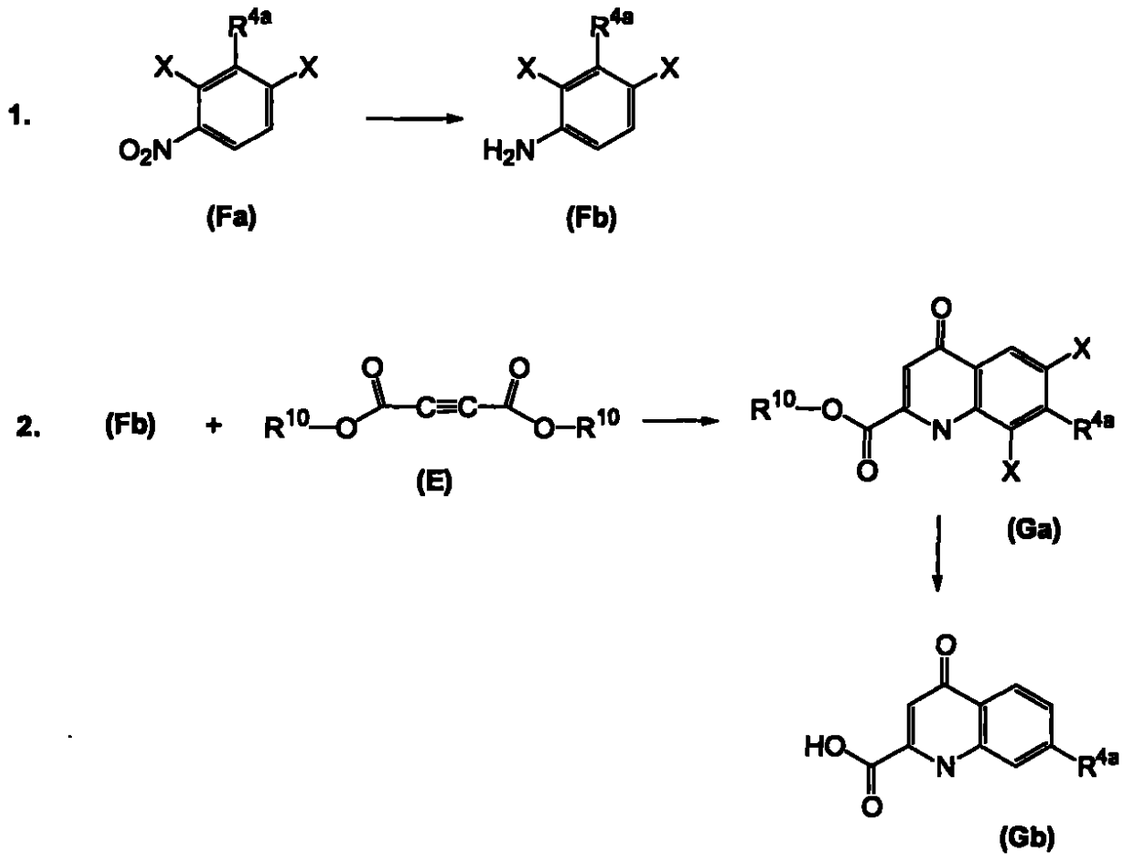


which are commercially avaible or prepared by methods known to one of ordinary skill in the art, under standard acylation conditions to form additional compounds of the invention.

A preferred method of making intermediates used in the preparation of the compounds of the invention which avoids the formation of undesired regioisomers with respect to the substitution on the quinoline ring is illustrated below in Reaction Scheme 2b wherein R^{4a} is alkyl, alkoxy, aralkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy or heterocyclylalkoxy; X is Iodo, chloro or bromo; and R^{10} is alkyl or aralkyl:

301

REACTION SCHEME 2b



Compounds of formula (Fa) and formula (E) are commercially available, or can prepared according to methods known to those of ordinary skill in the art.

In general, compounds of formula (Gb) are prepared by first treating a compound of formula (Fa) with a reducing agent, such as tin (II) chloride dihydrate, under standard chemical reduction conditions, such as in a protic solvent, to form the compound of formula (Fb), which is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques.

The compound of formula (Fb) in a protic solvent, such as methanol, is then treated with a slightly excess molar amount of a compound of formula (E) at reflux temperatures for about 2 to about 4 hours, preferably for about 4 hours. The reaction mixture is then concentrated. An organic solvent is heated to a non-boiling point temperature of between about 240°C and about 260°C, and the concentrate is then added to the solvent. The temperature of the mixture is maintained at the non-boiling point temperature for about 10 to 20 minutes, preferably for about 20 minutes. The reaction mixture is then cooled slowly to ambient temperature and diluted with an organic solvent. The compound of formula (Ga) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as filtration.

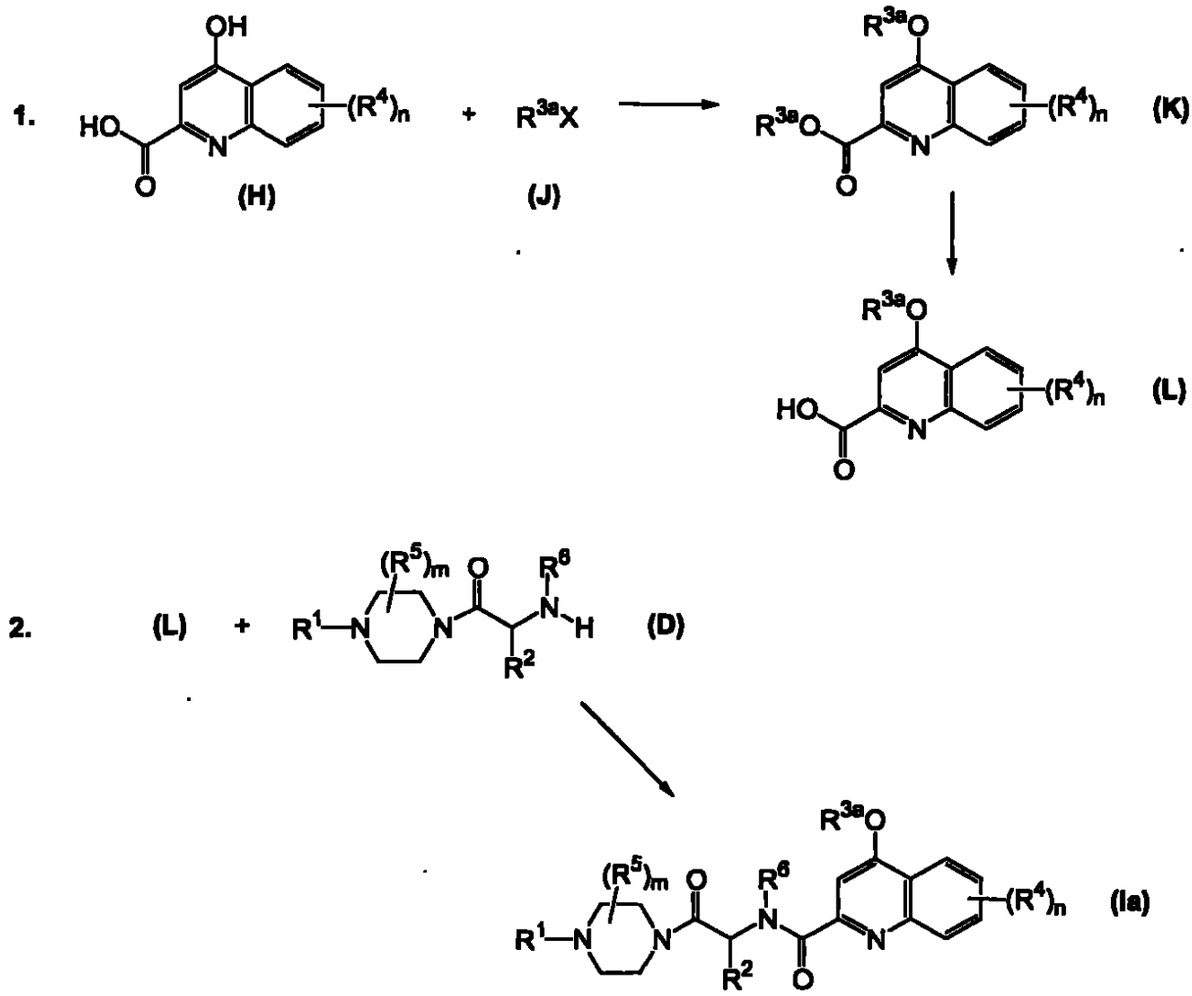
The compound of formula (Ga) is treated with a hydrolyzing agent under standard hydrolysis conditions and then treated under standard reducing conditions, such as hydrogen gas and palladium over carbon, to form a compound of formula (Gb).

Compounds of formula (Gb) may then be used instead of compounds of formula (H) in subsequent Reaction Schemes to prepare compounds of the invention.

C. Preparation of Compounds of Formula (Ia)

Compounds of formula (Ia) are compound of the invention and are prepared as described below in Reaction Scheme 3 wherein m, n, R^1, R^2, R^4, R^5, and R^6 are as defined above in the Summary of the Invention, R^{3a} is aryl or aralkyl, and X is halo:

REACTION SCHEME 3



Compounds of formulae (D) and (H) are prepared by methods disclosed herein. Compounds of formula (J) are commercially available, for example, from Aldrich Co., or can be prepared according to methods known to one of ordinary skill in the art.

In general, compounds of formula (Ia) are prepared by first treating a compound of formula (H) under standard Williamson synthesis conditions, such as in the presence of a base in an aprotic solvent, for example, cesium carbonate in *N,N*-dimethylformamide ("DMF"), with an equimolar amount of a compound of formula (J) at temperatures between about ambient temperature and about 100°C. The reaction mixture is stirred from about 2 hours to about 10 hours, preferably for about 10 hours, to yield the compound of formula (K), which is then treated under standard hydrolysis conditions to yield the compound of formula (L).

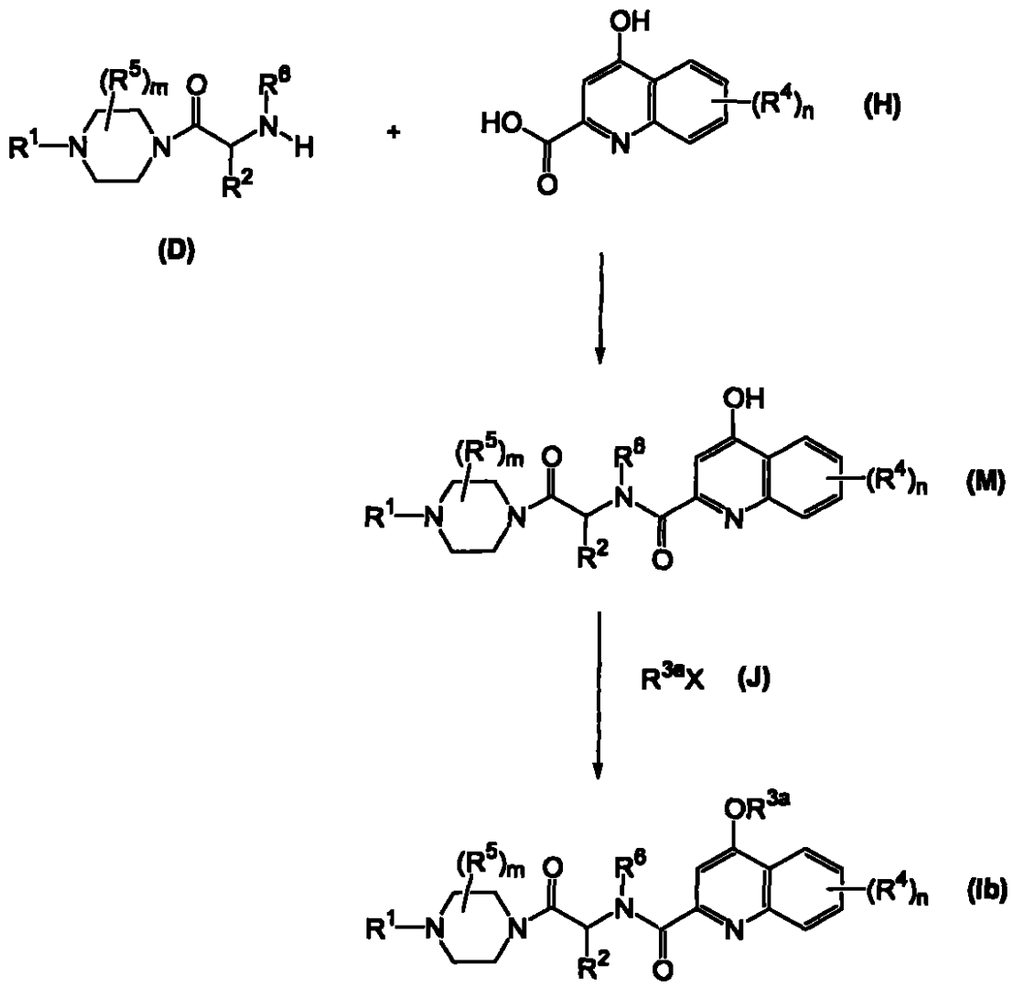
The compound of formula (L) in an aprotic solvent mixture, for example, methylene chloride and DMF or methylene chloride and triethylamine, is then treated with a slightly excess molar amount of a peptide coupling reaction additive, such as 1-hydroxybenzotriazole ("HOBT") and a slightly excess molar amount a coupling agent for amide formation, such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide ("EDCI") at ambient temperature. An equimolar amount of a compound of formula (D) in an aprotic solvent, such as methylene chloride, is then added to the reaction mixture. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for about 4 to about 12 hours, preferably for about 12 hours. The compound of formula (Ia) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as evaporation of the solvents, extraction and concentration.

If desired, compounds of formula (Ia) may be deprotected to yield the corresponding free acid or free amine derivatives. Furthermore, compounds of formula (Ia) wherein R^1 is a nitrogen-protecting group, such as an alkyl carbonyl, can be hydrolyzed under standard acid hydrolysis conditions to yield the corresponding compound of formula (Ia) wherein R^1 is hydrogen, which can then be treated with the appropriately substituted acid halide, carbamoyl halide or isocyanate to yield the appropriately substituted R^1 compound of formula (Ia).

D. Preparation of Compounds of Formula (Ib)

Compounds of formula (Ib) are compounds of the invention and are prepared as described below in Reaction Scheme 4 wherein n, R^1, R^2, R^4, R^5 and R^6 are as described above in the Summary of the Invention, R^{3a} is aryl or aralkyl and X is halo:

REACTI N SCHEME 4



Compounds of formula (D) are prepared as described herein or may be prepared by methods known to one of ordinary skill in the art. Compounds of formula (H) are prepared as described herein or may be prepared by methods known to one of ordinary skill in the art, such as those found in Great Britain Patent No. 1,334,705.

In general, compounds of formula (Ib) are prepared by first treating a suspension of a compound of formula (H) in an aprotic solvent mixture, such as methylene chloride and DMF, with a slightly excess molar amount of a peptide coupling reaction additive, such as 1-hydroxybenzotriazole ("HOBT") and a slightly excess molar amount a coupling agent for amide formation, such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide ("EDCI") at ambient temperature. An equimolar amount of a compound of formula (D) in an aprotic solvent, such as methylene chloride, is then added to the reaction mixture. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for a period of time of between about 4 hours and about 12 hours, preferably for a period of time of between about 6 hours and about 12 hours. The compound

of formula (M) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as evaporation of the solvents, extraction and concentration.

The compound of formula (M) is then treated under standard Williamson synthesis conditions, such as in the presence of base in an aprotic solvent, for example, cesium carbonate in acetonitrile:DMF, with an an equimolar amount of a compound of formula (J) at a temperature of between about ambient temperature and 100°C. The reaction mixture is stirred for a period of time of between 30 minutes and about 10 hours, preferably for abou 30 minutes. The compound of formula (Ib) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as organic extraction and concentration.

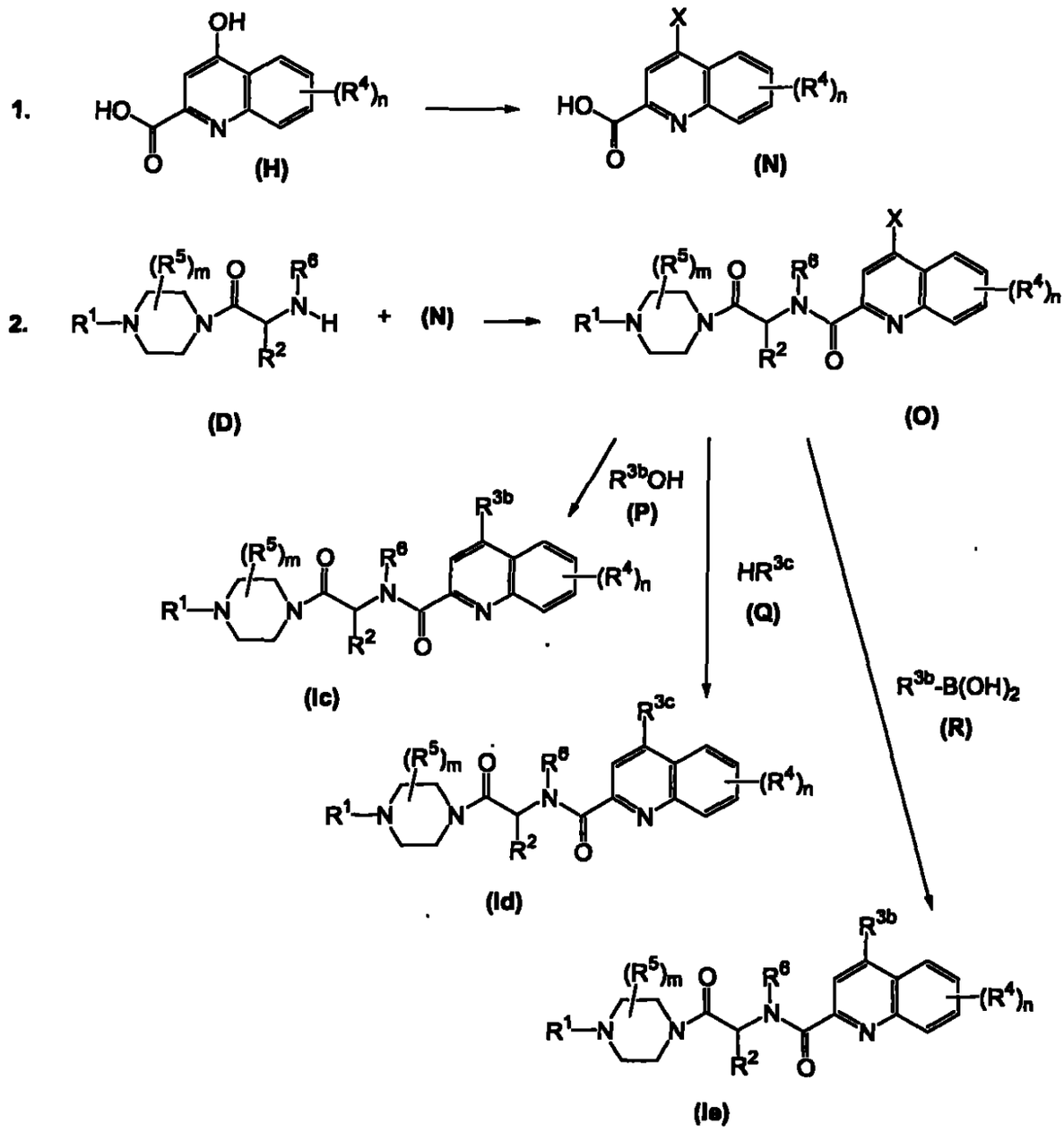
If desired, compounds of formula (Ib) can be treated under standard hydrolysis conditions to yield the corresponding free amine or acid.

E. Preparation of Compounds of Formulae (Ic), (Id) and (Ie)

Compounds of formulae (Ic), (Id) and (Ie) are compounds of the invention and are prepared as described below in Reaction Scheme 5 wherein m, n, R^1, R^2, R^4, R^5 and R^6 are as described above in the Summary of the Invention, X is halo, R^{3b} is aryl or aralkyl, and R^{3c} is heteroaryl:

306

REACTION SCHEME 5



Compounds of formulae (H) and (D) are prepared as described herein or can be prepared according to methods known to one of ordinary skill in the art. Compounds of formulae (P), (Q) and (R) are commercially available, for example, from Aldrich Chemical Co., or can be prepared according to methods known to one of ordinary skill in the art.

In general, compounds of formulae (Ic), (Id) and (Ie) are prepared by first treating a compound of formula (H) with a halogenating agent, such as phosphorus pentachloride or phosphorus oxychloride, under standard halogenating conditions. The compound of formula (N) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques.

The compound of formula (N) is then treated with a compound of formula (D) under standard peptide coupling conditions, as described herein, to yield a compound of formula (O), which is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques.

The compound of formula (O) in an polar aprotic solvent, such as DMSO, in the presence of a base, such as cesium carbonate, is then treated with a compound of formula (P). The resulting reaction mixture is heated to a temperature of between about 40°C and about 60°C, preferably at about 60°C for a period of time of between about 4 hours and about 16 hours, preferably for about 16 hours. The compound of formula (Ic) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as filtration and purification by preparative HPLC. If desired, the compound of formula (Ic) can be treated under standard hydrolysis conditions to further yield the corresponding free acid or amine.

Alternatively, a mixture of a compound of formula (O) and a compound of formula (Q) in a polar aprotic solvent, such as DMSO, is heated to a temperature of between about 80°C and 105°C, preferably to about 100°C, for a period of time of between about 6 hours and 18 hours, preferably for about 18 hours. The compound of formula (Id) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as purification by reverse phase HPLC. If desired, the compound of formula (Id) can be hydrolyzed under standard hydrolysis conditions to further yield the corresponding amine or acid.

Alternatively, a compound of formula (O) is treated with a compound of formula (R) under standard boronic acid/palladium coupling conditions to yield the corresponding compound of formula (Ie), which is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques. If desired, the compound of formula (Ie) can be hydrolyzed under standard hydrolysis conditions to further yield the corresponding amine or acid.

Alternatively, compounds of formula (Gb) may be used in the above Reaction Schemes in place of the compounds of formula (H).

All compounds of the invention as prepared above which exist in free base or acid form may be converted to their pharmaceutically acceptable salts by treatment with the appropriate inorganic or organic base or acid. Salts of the compounds prepared above may be converted to their free base or acid form by standard techniques.

* * * * *

The following specific preparations and examples are provided as a guide to assist in the practice of the invention, and are not intended as a limitation on the scope of the invention.

PREPARATION 1

Compounds of formula (D)

308

A. To a solution of *N*-benzyloxycarbonyl-L-glutamic acid *γ-t*-butyl ester (24.4 g, 72.3 mmol) in tetrahydrofuran ("THF") (400 mL) and CH_2Cl_2 (100 mL) was added 1-hydroxybenzotriazole ("HOBT") (10.7 g, 79.5 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide ("EDCI") (15.3 g, 79.5 mmol). After 5 minutes, 1-ethoxycarbonylpiperazine (11.7 mL, 79.5 mmol) was added and the reaction was stirred overnight. The reaction mixture was evaporated *in vacuo* to afford an oil, which was dissolved in ethyl acetate, and washed with saturated $NaHCO_3$, 1M $HaHSO_4$ and brine. The organic layer was evaporated *in vacuo* to 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine (40.7 g), as an oil that was used without further purification. To 4-ethoxycarbonyl-1-(1-(benzyloxycarbonyl)amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine in MeOH (100 mL) was added 10% Pd/C (1 g) and the mixture was shaken under 50 psi H_2 overnight. The reaction was filtered and stripped to 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine (25 g, 99%) and used without further purification; NMR ($CDCl_3$) 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) ppm.

B. In a similar manner, other compounds of formula (D) were prepared.
4-ethoxycarbonyl-1-(aminomethyl)carbonylpiperazine;
4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-carboxypropyl)carbonylpiperazine;
4-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(aminomethyl)carbonylpiperazine;
4-ethoxycarbonyl-3-methyl-1-(aminomethyl)carbonylpiperazine;
4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-5-((2-chlorobenzyloxy)carbonylamino)pentyl)carbonylpiperazine;
4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-2-(benzyloxycarbonyl)ethyl)carbonylpiperazine;
4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-2-phenylethyl)carbonylpiperazine;
4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-2-methylpropyl)carbonylpiperazine;
4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-2-carboxyethyl)carbonylpiperazine; and
4-ethoxycarbonyl-1-(1,5-diaminopentyl)carbonylpiperazine.

C. Alternatively, *N*-benzyloxycarbonyl-L-glutamic acid *γ-t*-butyl ester (34 g, 100 mmol) and EDCI (22 g, 110 mmol), HOBT (15 g, 110 mmol) were combined in 800 mL CH_2Cl_2 with triethylamine (24 mL, 172 mmol). The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 20 minutes, then 1-ethoxycarbonylpiperazine (18 g, 120 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 15 hours. The reaction mixture was then washed with water, 2N $NaHSO_4$, and brine, then concentrated *in vacuo* to afford an oil, which was purified by flash column chromatography on silica gel (acetate/hexane=1/1) to afford 4-ethoxycarbonyl-1-(1-(benzyloxycarbonyl)amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine (40 g). 4-ethoxycarbonyl-1-(1-(benzyloxycarbonyl)amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine (40g) was

dissolved in 200 mL of MeOH, 2 g Pd/C(10%) was added and hydrogenated at 50 psi for 1 hour. Regular work up afforded 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine (25 g).

PREPARATION 2

Compounds of formula (G)

A. To a solution of *m*-toludine (20.0 g, 0.186 mol) in methanol (300 mL), dimethyl acetylenedicarboxylate (26.42 g, 0.186 mol) was added drop-wise and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes. The solvent was removed by evaporation and the residue was added to stirred diphenyl ether (150 ml), which has been preheated to 250°C. After 30 minutes, the mixture was cooled to ambient temperture and the resulting precipitate was collected and washed with hot petroleum ether (1.5 L) to give a mixture (27.0 g) of 5-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline and 7-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline. The mixture was dissolved in boiling methanol (1.3 L) and kept at ambient temperature for two days to afford (6.45 g, 16%) of 7-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline, NMR (DMSO-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) ppm.

B. In a similar manner, other compounds of formula (G) were prepared as follows:

8-methoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-amino-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-nitro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-carboxymethylamino-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-chloro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-di(acetyl)amino-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-acetylamino-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5,7-dichloro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-chloro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-nitro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-amino-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-benzyloxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
4,7-dihydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-prop-1-oxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-carboxymethoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-diethylaminoethoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-methoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-(2-(4-hydroxy-2-carboxypyrrolidinyl)ethoxy)-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;

8-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-diethylaminomethyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-benzyloxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
4,6-dihydoxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-carboxymethoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-ethoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-methoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-prop-2-oxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-fluoro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-trifluoromethyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-hydroxymethyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-cyano-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-nitro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-carboxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-trifluoromethoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-trifluoromethoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-acetyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-ethoxycarbonyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-ethyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-carboxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-aminocarbonyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6,7-dimethoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-chloro-7-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-fluoro-7-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-fluoro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-fluoro-7-chloro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-bromo-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6,7-dimethyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-methoxy-7-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-methoxy-7-chloro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-chloro-8-fluoro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6,7-dichloro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6,8-difluoro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6,7-difluoro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-dimethylamino-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-fluoro-6-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;

6-methyl-7-chloro-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-acetyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
6-methylthio-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
4,5-dihydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
7-ethyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-hydroxymethoxy-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline;
5-(3-ethoxycarbonylpropoxy)-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline; and
5-(3-carboxypropoxy)-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline.

PREPARATION 3

Compounds of Formula (H)

A. 7-methyl-4-hydroxy-2-methoxycarbonylquinoline (6.45 g, 30.14 mmol) was suspended in MeOH (150 mL) and water (100 mL), and LiOH (3.08 g, 75.5 mmol) was added and stirred at ambient temperature for 2 hours. The methanol was evaporated *in vacuo* and residue was crystallized by addition of 2N hydrochloric acid. The resulting solid was filtered, washed with water and dried to afford 7-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline (6.0 g, 98%), NMR (DMSO-d_6) 2.40 (s, 3), 6.68 (s, 1), 7.22 (d, 1), 7.68 (s, 1), 7.96 (d, 1).

B. In a similar manner, the following compounds of formula (H) were prepared:
8-methoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-amino-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-nitro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-carboxymethylamino-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-chloro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-di(acetyl)amino-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-acetylamino-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5,7-dichloro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-chloro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-nitro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-amino-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-benzyloxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
4,7-dihydroxy-2-carboxyquinoline;
7-prop-1-oxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-carboxymethoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-diethylaminoethoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-methoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;

7-(2-(4-hydroxy-2-carboxypyrrolidinyl)ethoxy)-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
8-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-diethylaminomethyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
3-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-benzyloxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
4,6-dihydoxy-2-carboxyquinoline;
6-carboxymethoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-ethoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-methoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-prop-2-oxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-fluoro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-trifluoromethyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-hydroxymethyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-cyano-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-nitro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
2,6-dicarboxy-4-hydroxyquinoline;
7-trifluoromethoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-trifluoromethoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-acetyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-ethoxycarbonyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-ethyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
2,7-dicarboxy-4-hydroxyquinoline;
6-aminocarbonyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6,7-dimethoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-methyl-7-chloro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-chloro-7-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-fluoro-7-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-fluoro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-fluoro-7-chloro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-bromo-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6,7-dimethyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-methoxy-7-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-methoxy-7-chloro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-chloro-8-fluoro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6,7-dichloro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6,8-difluoro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;

6,7-difluoro-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-dimethylamino-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-fluoro-6-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-acetyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
6-methylthio-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
4,5-dihydroxy-2-carboxyquinoline;
5-hydroxymethoxy-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
7-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-methyl-4-hydroxy-2-carboxyquinoline;
5-(3-ethoxycarbonylpropoxy)-4-hydroxy-2-carboxyquinoline; and
5-(3-carboxypropoxy)-4-hydroxy-2-carboxyquinoline.

PREPARATION 4

Compounds of formulae (Fb), (Ga) and (Gb)

A. To a solution of $SnCl_2.H_2O$ (140 g, 0.62 mol) in ethanol (350 mL) was added a solution of 2,6-dichloro-3-nitrotoluene (25 g, 0.12 mol) in ethanol (50 mL). The reaction mixture was refluxed for 1 hour. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water (100 mL), pH was adjusted to approximately pH 12 with 1N NaOH solution and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated to afford 2,6-dichloro-3-aminotoluene (21 g, 98%); NMR ($CDCl_3$) 2.42 (s, 3), 6.62 (d, 1), 7.14 (d, 1) ppm.

B. To a solution of 2,6-dichloro-3-aminotoluene (20.5 g, 0.11 mol) in methanol (300 mL) was added dimethyl acetylenedicarboxylate (15 mL, 0.12 mol) and the reaction mixture was refluxed for 2 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to a yellow solid. Diphenyl ether (350 mL) was heated to 230-240°C, and the yellow solid was added to it. The temperature was maintained at 230-240°C for 20 minutes and the reaction mixture was cooled slowly to ambient temperature and diluted with petroleum ether (1L). The solid was filtered and washed with hot ethyl acetate to afford a brown solid, 2-(methoxycarbonyl)-4-oxo-6,8-dichloro-7-methylquinoline (28.5 g, 85%); NMR ($CDCl_3$) 2.62 (s, 3), 4.04 (s, 3), 7.02 (s, 1), 8.24 (s, 1) ppm.

C. 2-(Methoxycarbonyl)-4-oxo-6,8-dichloro-7-methylquinoline (28.5 g, 99.6 mmol) was suspended in methanol (1 L) and a solution of $LiOH.H_2O$ (20.5 g, 0.5 mol) in water (200 mL) was added to the solution. The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 0.5 hours. Pd/C (5.8 g) was added to the reaction mixture and the resulting reaction mixture was shaken under 50 Psi hydrogen overnight. The reaction mixture was filtered, concentrated under reduced pressure to remove methanol, diluted with water (300 mL)

and the pH was adjusted to between pH 3 and pH 4 by 2N HCl. The precipitate was collected by filtration, washed with water and dried to afford a white solid, 2-carboxy-4-oxo-7-methylquinoline (20 g, 90%); NMR (DMSO-d_6) 2.40 (s, 3), 6.60 (s, 1), 7.20 (d, 1), 7.68 (s, 1), 7.96 (d, 1) ppm.

D. Alternatively, to a solution of 4-chloro-3-methyl aniline (20.0 g, 0.141 mol) in MeOH (400 mL) was added drop-wise dimethyl acetylenedicarboxylate (21.07 g, 0.148 mol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes. The solvent was removed by evaporation and the residue was added to stirred diphenyl ether (300 mL), which has been preheated to 250°C. After 30 minutes, the mixture was cooled to ambient temperature and the resulting precipitate was collected and washed with 1L of hot petroleum ether to give a mixture (29.0 g) of 2-methoxycarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-oxoquinoline and 2-methoxycarbonyl-6-chloro-5-methyl-4-oxoquinoline as a gray solid. The mixture was dissolved in boiling methanol (1 L) and filtered hot. The collected solids were boiled in 1.2 L of methanol and filtered hot to afford (6.45 g, 16%) of 2-methoxycarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-oxoquinoline: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 2.41 (s, 3), 3.92 (s, 3), 6.58 (s, 1), 7.86 (s, 1), 7.96(s, 1) ppm.

E. 2-Methoxycarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-oxoquinoline (7.00 g, 28.00 mmol) was suspended in 300 mL of MeOH and 100 mL of water. Lithium hydroxide (3.40 g, 90 mmol) was added and the reaction was stirred at room temp for 2 hours. The methanol was evaporated *in vacuo* and the product was crystallized by addition of 2N hydrochloric acid. The solid was filtered, washed with water and dried to afford 5.9 g (88%) of 2-carboxy-6-chloro-7-methyl-4-oxoquinoline: H NMR (DMSO-d_6) 2.40 (s, 3), 6.60 (s, 1), 7.84 (s, 1), 7.98 (s, 1) ppm.

PREPARATION 5

Compounds of Formulae (K) and (L)

A. 2-carboxy-4-hydroxyquinoline (5 g, 1.0 eq) was dissolved in 50 mL DMF. Cesium carbonate (20 g, 2.3 eq) was added to the solution and the resulting reaction mixture was heated at 50°C for 20 minutes. Benzyl bromide (10g, 2.1eq) was added. The resulting reaction mixture was stirred at 50°C for 1 hour. Then the reaction mixture was poured into 500 mLice-water, the precipitate was collected by filtration, and dried *in vacuo* to afford 2-benzyloxycarbonyl-4-benzyloxyquinoline (9.1 g). 2-benzyloxycarbonyl-4-benzyloxyquinoline (9.0 g) was dissolved in 50 mL THF, and 2 N LiOH solution (20 mL) was added, and the resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours. The solvent was then removed *in vacuo*, and the residue acidified by the addition of 2N $NaHSO_4$ to pH 3-4. The white precipitate was collected to afford 2-carboxy-4-benzyloxyquinoline (7.2 g), which was used without further purification.

B. In a similar manner, other compounds of formula (K) and (L) were prepared.

PREPARATION 6

Compounds of Formula (M)

A. To a suspension of 2-carboxy-6-chloro-7-methyl-4-oxoquinoline (7.5 g, 31.69 mmol) in dichloromethane:DMF (350 mL, 2.5:1) was added HOBT (5.13 g, 38 mmol) and EDCI (7.25 g, 38 mmol) and the reaction mixture was stirred for 10 minutes. A solution of 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine (10.8 g, 31.64 mmol) in 50 mL dichloromethane was added. The reaction was stirred at ambient temperature for 6 hours. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue was partitioned in ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water, brine and concentrated to afford an off-white foam that was purified by flash chromatography (2% methanol in dichloromethane) to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-chloro-4-hydroxyquinoline as a white foam, (14.4 g, 80%).

B. In a similar manner, other compounds of formula (M) were prepared.

C. Alternatively, 2-carboxy-4-hydroxyoxoquinoline (640 mg, 3.2 mmol), EDCI (674 mg, 3.5 mmol), and HOBT (525 mg, 3.5 mmol) were combined in 20 mL CH_2Cl_2 with triethylamine (0.67 mL, 4.8 mmol). The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 10 minutes, then 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)-carbonylpiperazine (1.1 g, 3.3 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was washed with water, 2N $NaHSO_4$, and brine, then concentrated *in vacuo* to afford an oil, which was purified by flash column chromatography on silica gel to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-hydroxyquinoline (1.28 g).

D. Alternatively, to a solution of 2-carboxy-6-chloro-8-fluoro-4-hydroxyquinoline (1.0 g ,4.14 mmol) in DMF (50 mL) was added diisopropylethyl amine (3.0 eq., 2.2 mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes. EDCI (1.2 eq., 969 mg) and HOBT (1.1 eq., 628 mg) were added, followed by the addition of 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine (1.493 g, 1.05 eq.) and the mixture was stirred overnight at ambient temperature. The solvent, DMF, was evaporated *in vacuo* to afford a crude product, which was dissolved in ethyl acetate, washed with saturated $NaHCO_3$, 1M $NaHSO_4$ and brine. The organic layer was evaporated. Flash column chromatography with 1%-3% MeOH in CH_2Cl_2 afforded the coupling product, 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-hydroxyquinoline in acetic acid, (2.01 g).

PREPARATI N 7

Compounds of Formula (N)

A. To 20 mL $POCl_3$ was added 2-carboxy-7-methyl-4-hydroxyquinoline (2.5 g, 12.3 mmol) and PCl_5 (11.5 g, 55 mmol). The mixture was heated to 130°C for 3 hours. The reaction mixture was cooled and poured onto ice. The solution was neutralized with solid NaOH and adjusted to pH 11 with solid KOH. The tan precipitate was filtered, slurried in 250 mL water and adjusted to pH 2 with concentrated HCl. The resultant solid was filtered and dried to afford 2-carboxy-7-methyl-4-chloroquinoline (1.34 g, 50%).

B. In a similar manner, other compounds of formula (N) were prepared:

PREPARATION 8

Compounds of Formula (O)

A. A solution of 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(methoxycarbonyl)propyl)-carbonylpiperazine (0.97 g, 3.23 mmol), 4-chloro-2-carboxyquinoline (0.67 g, 3.23 mmol), EDCI (0.68 g, 3.55 mmol) and HOBT (0.48 g, 3.55 mmol) was combined in 30 mL of THF. The reaction mixture was stirred overnight at ambient temperature. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was concentrated to give a dark oil (0.87 g) that was purified by flash chromotography through silica gel with 2:1 ethyl acetate–hexanes to provide 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(methoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-chloroquinoline, (0.46 g).

B. A solution of 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(methoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-chloroquinoline (0.15 g, 0.313 mmol) was dissolved in 5 mL THF and LiOH (0.25 M, 1.9 mL, 0.47 mmol) was added. The reaction was stirred for 2 hours. The reaction was concentrated to an oil, acidified with 10% HCl, extracted into ethyl acetate, and concentrated to provide pure 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-chloroquinoline (167 mg): ^{1}H NMR 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) ppm.

C. Alternatively, to a solution of 2-carboxy-7-methyl-4-chloroquinoline (1.3 g, 5.9 mmol) in THF (50 mL) at 0°C was added *N*-methylmorpholine (1.7 mL, 14.7 mmol) followed by iso-butylchloroformate (0.84 mL, 6.45 mmol). The reaction was stirred for 0.5 hours, then 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine (2.0 g, 5.9 mmol) was added and the reaction was warmed to ambient temperature. Aqueous work-up afforded a crude product. The sample was purified by flash chromatography through silica gel (3:2 ethyl acetate:hexanes) to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-chloroquinoline (0.95 g, 30%).

D. In a similar manner, other compounds of formula (O) were prepared:

EXAMPLE 1

Compounds of Formula (Ia)

A. 2-Carboxy-4-benzyloxyquinoline (800 mg, 1.0 eq) and EDCI (680 mg, 1.1 eq), HOBT (520 mg, 1.1 eq) were combined in 25 mL methylene chloride with triethylamine (1.0 mL, 3.2 eq). The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 10 minutes, and then 4-ethoxycarbonyl-1-(1-amino-3-(benzyloxycarbonyl)propyl)carbonylpiperazine was added (1.0 g, 1.25 eq). The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 12 hours. The reaction mixture was then washed with water, 2N $NaHSO_4$, and brine, then concentrated *in vacuo* to afford an oil, which was purified by flash column chromatography on silica gel to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-benzyloxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline (1.6 g). Then 50 mg of 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-benzyloxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline was dissolved in 2 mL MeOH and 1 mL water, and lithium hydroxide added (10 mg), and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours. Standard work-up afforded 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline (30 mg).

B. In a similar manner, the following compounds of formula (Ia) were prepared:

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-benzyloxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxy-8-methoxyquinoline; and

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxy-8-methoxyquinoline.

EXAMPLE 2

Compounds of Formula (Ib)

A. Methyl *α*-bromophenylacetate (0.22 g, 1 mmol) was added to a solution of 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]-aminocarbonyl-7-methyl-6-chloro-4-hydroxyquinoline (0.42 g, 0.74mmol) and cesium carbonate (0.48 g, 1.48 mmol) in 10 mL CH_3CN/DMF (4:1) and stirred at 40°C for 30 minutes. The reaction mixture was filtered, evaporated, dissolved in ethyl acetate, washed with water, brine and concentrated to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-chloro-4-(1-phenyl-1-methoxycarbonyl)methoxyquinoline as a reddish oil (0.55 g). The crude material was carried on to the next step.

B. A solution of 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-chloro-4-(1-phenyl-1-methoxycarbonyl)methoxyquinoline (0.55 g,) in MeOH (5 mL) was saponified by reaction with LiOH (3mL, 0.25 M) for 40 minutes. The solvent was evaporated and the residue was purified by preparative HPLC to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-chloro-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline as two pure diastereomers (A) and (B) as white solids (A 180 mg, B 190 mg): ^{1}H NMR of B (DMSO-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) ppm.

C. A solution of 2-[1S-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-chloro-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline (190 mg, 0.23 mmol) in 50% TFA-dichloromethane (6 mL) was stirred at ambient temperature for 1 hour. The solvent was evaporated and purified by preparative HPLC to afford 2-[1S-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-chloro-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid; as a white solid (116 mg, 66%) as a TFA salt: ^{1}H NMR (DMSO-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) ppm.

D. Alternatively, 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-hydroxyquinoline (100 mg, 1:0 eq) and cesium carbonate (190 mg, 3.0 eq.) were combined in 5 mL of DMF, and methyl *α*-bromophenylacetate (66 mg, 1.5 e q) was added. The resulting reaction mixture was stirred at 50°C for 1 hour. Then the mixture was poured into 50 mL ice-water, extracted with 2x50ml ethyl acetate, and the organic phase was washed with 3x30ml water, and then brine. The crude product was purified by flash column chromatography (acetate/gexane = 1/1) to provide 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]-aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-methoxycarbonyl)methoxyquinoline (120 mg), which was dissolved in 2 mL of trifluoroacetic acid. The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 20 minutes, and then concentrated *in vacuo*. The residual oil was dissolved in 30 mL ethyl acetate, washed with saturated $NaHCO_3$, brine, and dried *in vacuo* to afford (90 mg). 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-methoxycarbonyl)methoxyquinoline (60 mg) in 3 mL MeOH was added to a solution of 15 mg (3 eq.) LIOH in 2 mL water. The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours. then the MeOH solvent was removed *in vacuo*. The pH was adjusted to pH 3-4 with 2 N $NaHSO_2$, and extracted by 2X20 mL acetate to afford a white solid, 2-[1*S*-

(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline (40 mg).

E.. In a similar manner, the following compounds of formula (Ib) were prepared:

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-chloro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-naphth-1-yl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-fluoro-4-(1-carboxy-1-(2-fluoro)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(1-ethoxycarbonyl-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(5-methylisoxaxol-3-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-methylthiazol-4-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-methoxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-ethoxycarbonyl-1-chloro)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6,8-difluoro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-chloro-6-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-fluoro-4-(1-carboxy-1-thien-3-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-(5-methylisoxazol-3-yl)methoxyquinoline;

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-(2-methylthiazol-4-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-fluoro-4-(1-carboxy-1-(4-chloro)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-fluoro-4-(1-carboxy-1-(3-methoxy)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-dimethylamino-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-methoxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(furan-2-ylcarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(methoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethylaminocarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(phenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline; and

2-[1*S*-(4-(phenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid.

E. Alternatively, 2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-hydroxyquinoline (100 mg, 1.0 eq) and cesium carbonate (300 mg, 2.5 eq) were combined in 10 mL of DMF. Methyl 4-(bromomethyl)benzoate (65 mg, 1.1 eq) was added to the solution and the resulting mixture was stirred at 50°C for 30 minutes. The reaction mixture was poured into 200 mL of ice water, extracted with 2x100 mL ethyl

acetate, and the organic phase was washed with 3x100 mL water, followed by a brine wash. The crude mixture was purified by flash column chromatography to provide 2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(4-methoxycarbonyl)benzyloxyquinoline (107 mg). To a solution of 2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(4-methoxycarbonyl)benzyloxyquinoline (78 mg) in 4 mL THF was added a solution of 16 mg LiOH in 3 mL of water. The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours, followed by standard work-up to provided 65 mg of 2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(4-carboxy)benzyloxyquinoline.

F. In a similar manner, the following compounds of formula (Ib) were prepared:
2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(3-methoxycarbonyl)benzyloxyquinoline; and
2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)benzyloxyquinoline.

G. Alternatively, to a suspension of NaH (53.0 mg, 2.20 mmol), DMF (8 mL) was added a solution of 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-hydroxyquinoline (500mg, 0.88 mmol) in DMF (2 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes. A solution of methyl *α*-bromophenylacetate (4 eq., 831 mg) in DMF (3 mL) was added dropwise and the reaction mixture was heated at 50°C overnight. The solvent, DMF, was evaporated *in vacuo*. The residue was treated with ethyl acetate, washed with water (2X) and brine, followed by evaporation and flash column chromatography with 1-2% MeOH in DCM to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-methoxycarbonyl-1-phenyl)methoxyquinoline (324mg). 2-[1*S*-(4-(Ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-methoxycarbonyl-1-phenyl)methoxyquinoline (324 mg, 0.45 mmol) was then treated with TFA: DCM (1:1, 1.8 mL) at ambient temperature for 4 hours. Evaporation, dilution with DCM, and repeated evaporation gave a crude product. Flash column chromatography with 100% ethyl acetate and 3-5% MeOH (with 0.1% acetic acid) in ethyl acetate afforded 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-methoxycarbonyl-1-phenyl)methoxyquinoline in acetic acid; (233 mg): NMR (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) ppm.

H. 2-[1*S*-(4-(Ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-methoxycarbonyl-1-

phenyl)methoxyquinoline (154 mg, 0.233 mmol) was added to a mixture of THF:H_2O, 3:1, 6.0 mL) and LiOH (4 eq.). The mixtutre was stirred at ambient temperature for 1.5 hours . The pH value was adjusted to 3.0 with 1N HCl solution, followed by extraction with ethyl acetate and evaporation of solvent to give a crude product. Flash column chromatography with 100% ethyl acetate and 5-10% MeOH (with 0.1% AcOH) in ethyl acetate afforded 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in acetic acid (30 mg): NMR (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) ppm.

EXAMPLE 3

Compounds of formulae (Ic), (Id) and (Ie)

A. To a mixture of 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-chloroquinoline (475 mg, 0.87 mmol) and $CsCO_3$ (1.13 g, 4 mmol) in 20 mL DMSO was added methyl 3-hydroxybenzoate (160 mg, 1 mmol). The reaction was heated at 60°C overnight. The reaction was filtered and purified by preparative HPLC to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(3-methoxycarbonyl)-phenoxyquinoline (200 mg, 35%).

B. 2-[1*S*-(4-(Ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(3-methoxycarbonyl)phenoxyquinoline (200 mg, 0.3 mmol) was dissolved in a mixture of methylene chloride and trifluoroacetic acid (5 mL, 4:1 mixture) and stirred for 3 hours. The solution was evaporated to an oil and dissolved in MeOH (10 mL). Lithium hydroxide (3 mL, 0.25 M) was added and the solution was stirred overnight. The reaction was evaporated, adjusted to pH <7 with TFA and purified by preparative HPLC to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(3-carboxy)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid, (25 mg, 15%). 1H NMR: (DMSO-d_6) 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,), 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) ppm.

C. In a similar manner, the following compounds of formula (Ic) were prepared:

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-amino-5-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(4-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxymethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-(1-amino-1-carboxy)methyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-(2-amino-2-carboxy)ethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-methyl-5-carboxy)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(5-carboxy-2-diethylaminomethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-tetrazol-5-yl)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol; and

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-trifluoromethylsulfonylamino)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid.

D. A solution of 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(methoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-chloroquinoline (0.15 g, 0.313 mmol) and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (0.15 mmol) was mixed in 3 mL of DMSO and heated to 100°C for 18 hours. The reaction was purified by reversed-phase HPLC. The product was dissolved in 0.25 M LiOH solution and stirred for 6 hours. Purification by reversed-phase HPLC afforded. 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)quinoline in trifluoroacetic acid, to form a compound of formula (Id).

E. In a similar manner, other compounds of formula (Id) were prepared.

F.. A solution of 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-bromoquinoline (10 mg, 0.17 mmol), 3-carboxyphenylboronic acid (0.26 mmol), $Pd(PPh_3)$ (40 mg), and 2 M sodium carbonate (217 μL) was combined in 10 mL of toluene-ethanol and heated at 80°C overnight. The reaction was purified by reversed-phase HPLC. The product was dissolved in 10 mL of 1/1 TFA-methylene chloride solution and stirred for 2 hours. The product was concentrated *in vacuo* to afford 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)phenylquinoline in trifluoroacetic acid.

G. In a similar manner, other compounds of formula (Ie) were prepared.

EXAMPLE 4

Receptor Binding Studies

The ability of the compounds of the invention to bind to the platelet adenosine diphosphate ("ADP") receptor was tested using human washed platelets and rat washed platelets by displacement assays.

Methods:

One day old platelet concentrates were purchased from a local blood bank. The platelet concentrates were spun at 680 *g* for 10 minutes and the resulting pellets were resuspended in modified Tyrode's buffer (135 mM NaCl, 3.6 mL KCl, 1.8 mM $MgCl_2$, 9 mM HEPES, 0.18 mg/mL BSA, 4.5 mM glucose, pH 6.6) supplemented by 2% acid citrate dextrose (ACD). This platelet suspension was spun at 680 g for 10 minutes and the final pellet was resuspended in platelet binding buffer (20mM Tris buffer, pH 7.5, 140 mM NaCl, 4 mM KCl, 2 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 0.1% BSA, 5 mM glucose, 2 μg/mL aprotinin, and 2 μg/mL leupeptin).

Platelets were isolated from rat whole blood as described in Example 13 with the final pellet resuspended in platelet binding buffer. The platelet number for binding to rat platelets (5 x 10^8 per well) was normalized to the number of platelets for binding to human platelet (4-6 x 10^8 per well).

Binding reactions were initiated by mixing [^{33}P]-2-methylthio-ADP (0.3-0.5 nM), test compounds and washed platelets in 96-well plates. The reactions were kept at ambient temperature for 60 minutes under constant shaking and were stopped by fast-filtration onto 96-well, glass-fiber (GFC) filter plates followed by washing 5 times with ice-cold 50 mM Tris buffer (pH 7.5). The amount of [^{33}P]-2-methylthio-ADP bound to the filters was measured by scintillation counting. Non-specific binding was determined in the presence of 10 μM unlabelled 2-methylthio-ADP. Competition studies were done using a single concentration of [^{33}P]-2-methylthio-ADP (0.3 nM) and varying concentrations of test compounds.

Results:

The compounds of the invention, when tested in this assay, demonstrated their ability to inhibitor the binding of [^{33}P]-2-methylthio-ADP binding to the human platelet ADP receptor and the rat platelet ADP receptor.

EXAMPLE 5

ADP-Induced Aggregation *In Vitro* Studies

The compounds of the invention were evaluated as functional antagonists of the platelet ADP receptor using both human and rat washed platelets.

Methods:

Human venous blood was collected from healthy, drug-free volunteers into 1/6 volume 3.2% acid/citrate/dextrose. Whole blood from Nembutal-anesthetized rats was collected from

the abdominal aorta into 1/10 volume 3.8% acid/citrate/dextrose. Platelet rich plasma (PRP) was prepared by centrifugation at 800 g for 3-4 successive 1.5-minute intervals, with removal of the PRP after each spin. Alternatively, some PRP preps were performed by centrifugation at 100 g for 15 minutes. Washed platelets were prepared from the PRP by centrifugation at 680 g for 15 minutes and the platelet pellet resuspended in Tyrode's buffer (137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 12 mM $NaHCO_2$, 0.42 mM NaH_2PO_4, 1 mM $MgCl_2$, 2 mM $CaCl_2$, 0.35% BSA, 5.5 mM glucose, 5 mM HEPES, pH 7.35 supplemented with f.c. 10% ACD solution. The platelets were washed a total of two times under these acidic conditions and the platelet pellet collected by centrifugation at 680 g for 15 minutes at ambient temperature. The final platelet pellet was resuspended at 2×10^8 platelets/mL in Tyrode's buffer containing 0.02 units/mL apyrase. This platelet suspension was kept at 37°C for at least 30 minutes prior to studies.

Inhibition of ADP-induced aggregation was measured at 37°C in a 4-channel aggregometer. The platelet suspension (0.5 mL) was stirred at 1200 rpm. Human fibrinogen (400 μg) was added at time zero for 1 minute followed by 2 minute pre-incubation in the presence or absence of antagonist. Platelet aggregation was induced with the addition of 10 or 31.6 μM ADP (submaximal response) in human platelets or 3 or 10 μM ADP (submaximal response) in rat and monitored for 5 minutes. ADP-induced aggregation was quantified by measuring increase in light transmission (%T) compared to Tyrode's buffer control. IC_{50} values were determined using the 4-parameter equation.

Results:

The compounds of the invention, when tested in this assay, demonstrated the ability to inhibit ADP-induced platelet aggregation *in vitro* in human and rat washed platelets.

EXAMPLE 6

Efficacy Assay

Inhibition of thrombus formation by compounds of the invention was evaluated in the rat arterio-venous (A-V) shunt model.

Methods:

Male Sprague-Dawley rats (350-400 g, 10-18 per group) were anesthetized with Nembutal (65 mg/kg, I.p). The left carotid artery and the right jugular vein were each cannulated with a piece of PE-50 tubing (8 cm, siliconized). Fifty minutes after anesthesia, the arterial and venous catheters were connected (A-V shunt) by a piece of shunt tubing (Tygon S-50-HL, 6 cm) that contained a silk thread (6-0 silk suture, 10 cm) coated with collagen (Horm, 100 µg/ml). Blood was allowed to flow through the A-V shunt for 10 minutes. The amount of thrombus deposited on the silk thread was measured as dry weight (24 hours at ambient temperature). A compound of the invention (1, 3 and 10 mg/kg) (as the appropriate salt form) or vehicle (15% DMSO in saline, 1 mL/kg) was injected via the jugular vein catheter 5 minutes

before the A-V shunt. Blood samples (1 mL) were taken immediately before the dosing and at the end of the A-V shunt for measurements of *ex vivo* platelet aggregation and plasma levels of the compound of the invention.

Results:

When tested in this assay, compounds of the invention demonstrated the ability to dose-dependently inhibit platelet aggregation and thrombus formation in the rat A-V shunt model. Both the inhibition of platelet aggregation and thrombus formation were also parallel in relation to the changes in plasma drug concentrations. Thus, the inhibition of thrombus formation is correlated with the inhibition of platelet aggregation induced by the compound of the invention.

EXAMPLE 7

This example illustrates the preparation of representative pharmaceutical compositions for oral administration containing a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

A.

Ingredients	% wt./wt.
Compound of the invention	20.0%
Lactose	79.5%
Magnesium stearate	0.5%

The above ingredients are mixed and dispensed into hard-shell gelatin capsules containing 100 mg each, one capsule would approximate a total daily dosage.

B.

Ingredients	% wt./wt.
Compound of the invention	20.0%
Magnesium stearate	0.9%
Starch	8.6%
Lactose	69.6%
PVP (polyvinylpyrrolidine)	0.9%

The above ingredients with the exception of the magnesium stearate are combined and granulated using water as a granulating liquid. The formulation is then dried, mixed with the magnesium stearate and formed into tablets with an appropriate tableting machine.

C.

Ingredients	
Compound of the invention	0.1 g
Propylene glycol	20.0 g
Polyethylene glycol 400	20.0 g
Polysorbate 80	1.0 g
Water	q.s. 100 mL

The compound of the invention is dissolved in propylene glycol, polyethylene glycol 400

and polysorbate 80. A sufficient quantity of water is then added with stirring to provide 100 mL of the solution which is filtered and bottled.

D.

Ingredients	% wt./wt.
Compound of the invention	20.0%
Peanut Oil	78.0%
Span 60	2.0%

The above ingredients are melted, mixed and filled into soft elastic capsules.

E.

Ingredients	% wt./wt.
Compound of the invention	1.0%
Methyl or carboxymethyl cellulose	2.0%
0.9% saline	q.s. 100 mL

The compound of the invention is dissolved in the cellulose/saline solution, filtered and bottled for use.

EXAMPLE 8

This example illustrates the preparation of a representative pharmaceutical formulation for parenteral administration containing a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

Ingredients	
Compound of the invention	0.02 g
Propylene glycol	20.0 g
Polyethylene glycol 400	20.0 g
Polysorbate 80	1.0 g
0.9% Saline solution	q.s. 100 mL

The compound of the invention is dissolved in propylene glycol, polyethylene glycol 400 and polysorbate 80. A sufficient quantity of 0.9% saline solution is then added with stirring to provide 100 mL of the I.V. solution which is filtered through a 0.2 m membrane filter and packaged under sterile conditions.

EXAMPLE 9

This example illustrates the preparation of a representative pharmaceutical composition in suppository form containing a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

Ingredients	% wt./wt.
Compound of the invention	1.0%
Polyethylene glycol 1000	74.5%

Polyethylene glycol 4000	24.5%

The ingredients are melted together and mixed on a steam bath, and poured into molds containing 2.5 g total weight.

EXAMPLE 10

This example illustrates the preparation of a representative pharmaceutical formulation for insufflation containing a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

Ingredients	% wt./wt.
Micronized compound of the invention	1.0%
Micronized lactose	99.0%

The ingredients are milled, mixed, and packaged in an insufflator equipped with a dosing pump.

EXAMPLE 11

This example illustrates the preparation of a representative pharmaceutical formulation in nebulized form containing a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

Ingredients	% wt./wt.
Compound of the invention	0.005%
Water	89.995%
Ethanol	10.000%

The compound of the invention is dissolved in ethanol and blended with water. The formulation is then packaged in a nebulizer equipped with a dosing pump.

EXAMPLE 12

This example illustrates the preparation of a representative pharmaceutical formulation in aerosol form containing a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

Ingredients	% wt./wt.
Compound of the invention	0.10%
Propellant 11/12	98.90%
Oleic acid	1.00%

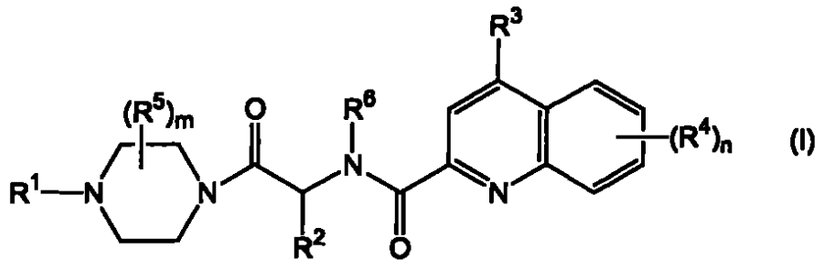
The compound of the invention is dispersed in oleic acid and the propellants. The resulting mixture is then poured into an aerosol container fitted with a metering valve.

* * * * *

While the present invention has been described with reference to the specific embodiments thereof, it should be understood by those skilled in the art that various changes may be made and equivalents may be substituted without departing from the true spirit and scope of the invention. In addition, many modifications may be made to adapt a particular situation, material, composition of matter, process, process step or steps, to the objective, spirit and scope of the present invention. All such modifications are intended to be within the scope of the claims appended hereto.

What is claimed is:

1. A compound of formula (I):



(I)

wherein:

m and n are independently 1 to 4;

R^1 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, aryloxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, *aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl,* alkoxycarbonylaminocarbonyl, or heterocyclylcarbonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, haloalkylsulfonylaminoalkyl, carboxyalkylthioalkyl, alkoxycarbonylalkylthioalkyl, carboxyalkyl, (carboxy)(hydroxy)alkyl, carboxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, carboxyalkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aralkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkylaminocarbonylalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, (carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, or heterocyclylalkyl;

R^3 is aryl or aryloxy each independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

or R^3 is aralkyl or aralkoxy, wherein the alkyl radical in the aralkyl or aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the aryl radical in the aralkyl or aralkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$,$-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

each R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of individual stereoisomers, or a racemic mixture;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound of Claim 1 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$;

each R^4 is is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen or alkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

3. The compound of Claim 2 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of carboxy or alkoxycarbonyl;

each R^4 is is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halo, or haloalkyl;

R^5 is hydrogen; and

R^6 is hydrogen.

4. The compound of Claim 4, namely, 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)phenylquinoline in trifluoroacetic acid.

5. The compound of Claim 1 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aryloxy optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

6. The compound of Claim 5 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aryloxy optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, tetrazolyl, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halo, or haloalkyl;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

7. The compound of Claim 6 selected from the group consisting of the following:

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-amino-5-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(4-carboxy)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxymethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-(1-amino-1-carboxy)methyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-(2-amino-2-carboxy)ethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-methyl-5-carboxy)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(5-carboxy-2-diethylaminomethyl)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-tetrazol-5-yl)phenoxyquinoline in 2,2,2-trifluoro-1,1-ethanediol;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(3-trifluoromethylsulfonylamino)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid; and

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(3-carboxy)phenoxyquinoline in trifluoroacetic acid.

8. The compound of Claim 1 wherein

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkyl wherein the alkyl radical in the aralkyl substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the aryl radical in the aralkyl substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

9. The compound of Claim 1 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkoxy wherein the alkyl radical in the aralkyl substituent is not optionally substituted and wherein the aryl radical in the aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

10. The compound of Claim 9 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkoxy wherein the aryl radical in the aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, and $-R^8-N(R^7)_2$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, or haloalkyl;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

11. The compound of Claim 10 selected from the group consisting of the following:

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-benzyloxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline;

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-benzyloxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxy-8-methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxy-8-methoxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(4-methoxycarbonyl)benzyloxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(4-carboxy)benzyloxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(3-methoxycarbonyl)benzyloxyquinoline;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-4-(3-carboxy)benzyloxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline; and

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-benzyloxyquinoline.

12. The compound of Claim 1 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkoxy wherein the alkyl radical in the aralkoxy substituent is substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^8$), and wherein the aryl radical in the aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^8$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

R^5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl.

13. The compound of Claim 12 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is aralkoxy wherein the alkyl radical in the aralkoxy substituent is substituted by $-R^8-C(O)OR^7$, and wherein the aryl radical in the aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo and $-R^8-OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, amino, monoalkylamino, or dialkylamino;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

14. The compound of Claim 13 selected from the group consisting of the following:

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-methoxycarbonyl)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-methoxycarbonyl)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-chloro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-naphth-1-yl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-methoxycarbonyl-1-phenyl)methoxyquinoline in acetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-8-fluoro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in acetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-fluoro-4-(1-carboxy-1-(2-fluoro)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-4-(1-ethoxycarbonyl-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonylmethyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-fluoro-4-(1-carboxy-1-(4-chloro)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-fluoro-4-(1-carboxy-1-(3-methoxy)phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6,8-difluoro-4-(1-carboxy-1-phenyl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-dimethylamino-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-chloro-6-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-chloro-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-methoxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(methoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(1,1-dimethylethylaminocarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(furan-2-ylcarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

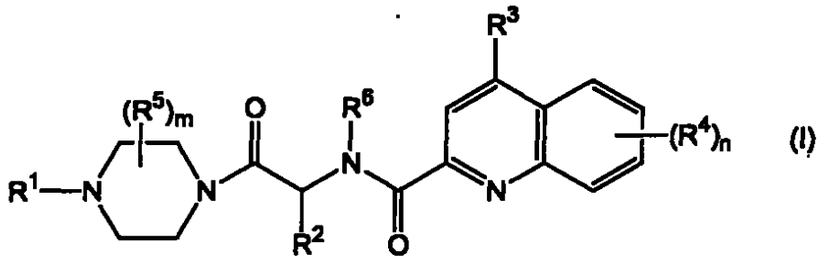
2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline;

2-[1*S*-(4-(3-methylphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(phenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)propyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline; and

2-[1*S*-(4-(phenyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-fluoro-7-methyl-4-(1-phenyl-1-carboxy)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid.

15. A pharmaceutical composition useful in treating a mammal having a disease-state characterized by thrombotic activity, which composition comprises a pharmaceutically acceptable excipient and a compound of formula (I):



(I)

wherein:

m and n are independently 1 to 4;

R^1 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, aryloxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylaminocarbonyl, or heterocyclylcarbonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, haloalkylsulfonylaminoalkyl, carboxyalkylthioalkyl, alkoxycarbonylalkylthioalkyl,

carboxyalkyl, (carboxy)(hydroxy)alkyl, carboxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, carboxyalkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aralkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkylaminocarbonylalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, (carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, or heterocyclylalkyl;

R^3 is aryl or aryloxy each independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

or R^3 is aralkyl or aralkoxy, wherein the alkyl radical in the aralkyl or aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the aryl radical in the aralkyl or aralkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

each R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

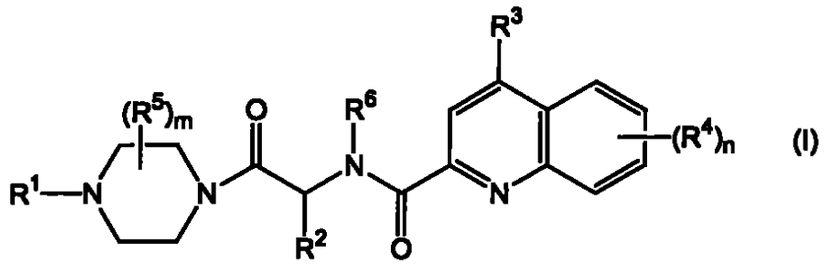
each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of individual stereoisomers, or a racemic mixture;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A method of treating a disease-state characterized by thrombotic activity, which method comprises administering to a mammal having a disease-state characterized by thrombotic activity a therapeutically effective amount of a compound of formula (I):



(I)

wherein:

m and n are independently 1 to 4;

R^1 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, aryloxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylaminocarbonyl, or heterocyclylcarbonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, haloalkylsulfonylaminoalkyl, carboxyalkylthioalkyl, alkoxycarbonylalkylthioalkyl, carboxyalkyl, (carboxy)(hydroxy)alkyl, carboxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, carboxyalkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aralkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkylaminocarbonylalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, (carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, or heterocyclylalkyl;

R^3 is aryl or aryloxy each independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_z-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

or R^3 is aralkyl or aralkoxy, wherein the alkyl radical in the aralkyl or aralkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the aryl radical in the aralkyl or aralkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_z-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

each R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

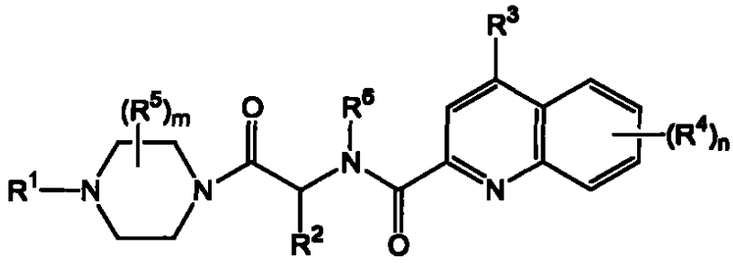
each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of individual stereoisomers, or a racemic mixture;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A compound of formula (II):



(II)

wherein:

m and n are independently 1 to 4;

R^1 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, aryloxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylaminocarbonyl, or heterocyclylcarbonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, haloalkylsulfonylaminoalkyl, carboxyalkylthioalkyl, alkoxycarbonylalkylthioalkyl, carboxyalkyl, (carboxy)(hydroxy)alkyl, carboxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, carboxyalkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aralkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkylaminocarbonylalkyl,

(alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, (carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, or heterocyclylalkyl;

R^3 is heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

or R^3 is heteroarylalkoxy, wherein the alkoxy radical in the heteroarylalkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the heteroaryl radical in the heteroarylalkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

each R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of individual stereoisomers, or a racemic mixture;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The compound of Claim 17 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, and $-R^8-N(R^7)_2$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, amino, monoalkylamino, or dialkylamino;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

19. The compound of Claim 18, namely, 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)quinoline in trifluoroacetic acid.

20. The compound of Claim 17 wherein:

m is 1;

n is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, aryl, aralkyl, or alkoxycarbonyl;

R^2 is hydrogen, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or aralkoxycarbonylalkyl;

R^3 is heteroarylalkoxy, wherein the alkoxy radical in the heteroarylalkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo and $-R^8-C(O)OR^7$, and wherein the heteroaryl radical in the heteroarylalkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, and $-R^8-N(R^7)_2$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, amino, monoalkylamino, or dialkylamino;

R^5 is hydrogen;

R^6 is hydrogen;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl; and

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain.

21. The compound of Claim 20 selected from the group consisting of the following: 2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(5-methylisoxaxol-3-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-4-(2-methylthiazol-4-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

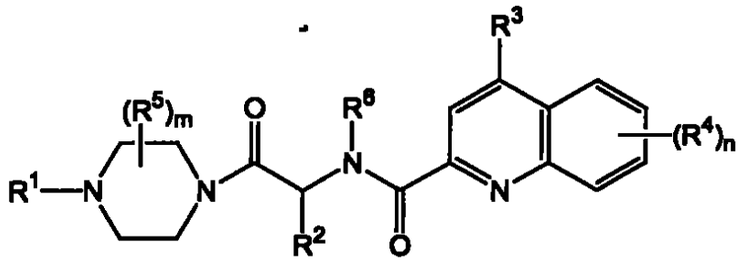
2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-methoxycarbonylpropyl]aminocarbonyl-4-(1-phenyl-1-ethoxycarbonyl-1-chloro)methoxyquinoline;

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-7-methyl-6-fluoro-4-(1-carboxy-1-thien-3-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid;

2-[1*S*-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-(5-methylisoxazol-3-yl)methoxyquinoline; and

2-[1-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)carbonyl-3-carboxypropyl]aminocarbonyl-6-chloro-7-methyl-4-(2-methylthiazol-4-yl)methoxyquinoline in trifluoroacetic acid.

22. A pharmaceutical composition useful in treating a mammal having a disease-state characterized by thrombotic activity, which composition comprises a pharmaceutically acceptable excipient and a compound of formula (II):



(II)

wherein:

m and n are independently 1 to 4;

R^1 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, aryloxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylaminocarbonyl, or heterocyclylcarbonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, haloalkylsulfonylaminoalkyl, carboxyalkylthioalkyl, alkoxycarbonylalkylthioalkyl, carboxyalkyl, (carboxy)(hydroxy)alkyl, carboxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, carboxyalkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aralkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkylaminocarbonylalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, (carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, or heterocyclylalkyl;

R^3 is heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$,

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

or R^3 is heteroarylalkoxy, wherein the alkoxy radical in the heteroarylalkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the heteroaryl radical in the heteroarylalkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_z-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

each R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

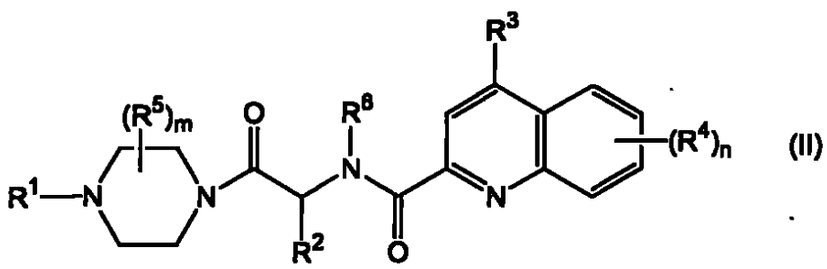
each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of individual stereoisomers, or a racemic mixture;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. A method of treating a disease-state characterized by thrombotic activity, which method comprises administering to a mammal having a disease-state characterized by thrombotic activity a therapeutically effective amount of a compound of formula (II):



(II)

wherein:

m and n are independently 1 to 4;

R^1 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, aryloxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylaminocarbonyl, or heterocyclylcarbonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylsulfonylalkyl, aralkoxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, haloalkylsulfonylaminoalkyl, carboxyalkylthioalkyl, alkoxycarbonylalkylthioalkyl, carboxyalkyl, (carboxy)(hydroxy)alkyl, carboxyalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, carboxyalkoxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aralkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkylaminocarbonylalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, (carboxyalkyl)(alkyl)aminocarbonylalkyl, or heterocyclylalkyl;

R^3 is heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

or R^3 is heteroarylalkoxy, wherein the alkoxy radical in the heteroarylalkoxy substituent is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, and $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), and wherein the heteroaryl radical in the heteroarylalkoxy substituent is independently optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, tetrazolyl, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, and $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aralkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, cyano, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, alkylcarbonylamino, di(alkylcarbonyl)amino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, dialkylaminoalkoxy, and heterocyclylalkoxy;

each R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, aralkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, carboxyalkyl, and alkoxycarbonylalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, carboxyalkyl, or alkoxycarbonylalkyl;

each R^7 is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or haloalkyl;

each R^8 is a bond or a straight or branched alkylene chain; and

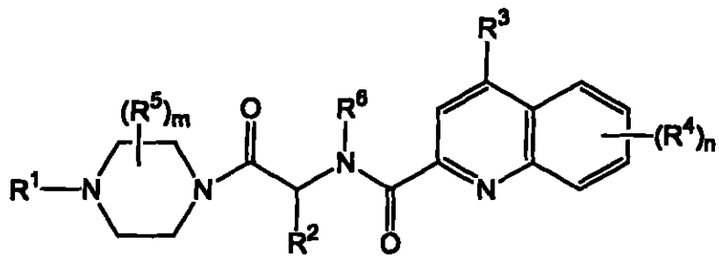
each R^9 is hydrogen, alkyl, aralkyl or haloalkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of individual stereoisomers, or a racemic mixture;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

ABSTRACT

Compounds of the following formula:



where m, n, R^1, R^2, R^3, R^4 and R^6 are described herein, are useful as inhibitors of platelet adenosine diphosphate. Pharmaceutical compositions containing these compounds, methods of using these compounds as antithrombotic agents and processes for synthesizing these compounds are also described herein.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR PLAQUETARIO DE DIFOSFATO DE ADENOSINA

Esta solicitud reivindica prioridad sobre la Solicitud Provisional de los EEUU con N° de Acta 60/432792, presentada el 11 de Diciembre de 2002, que se incorpora por completo en la presente documentación a modo de referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con derivados de quinolina, con su uso como antagonistas del receptor plaquetario de difosfato de adenosina, con composiciones que los contienen y con procesos para prepararlos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las plaquetas interactúan con los sistemas de coagulación y fibrinólisis en el mantenimiento de la hemostasis y en la patogénesis de la trombosis y la tromboembolia. Las plaquetas se adhieren rápidamente al tejido vascular dañado y liberan una variedad de factores protrombóticos, quimiotácticos y mitogénicos, cuyo objeto es promover la hemostasis y la curación de las lesiones. Las plaquetas también tienen una participación importante en la trombosis arterial, una causa común de muerte e incapacidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se han usado exitosamente inhibidores de plaquetas para la prevención secundaria de la trombosis arterial en pacientes con

enfermedades coronarias, cerebrales y vasculares periféricas.

Las plaquetas se adhieren al endotelio expuesto una vez que aparecen lesiones en las paredes de los vasos, uniéndose al factor de von Willebrand factor (vWf) y al colágeno. Esto induce un cambio de forma en las plaquetas, de una forma discoidal a una forma redonda con pseudopodios, lo que refuerza la adhesión y la agregación de las plaquetas. La vía final común para la agregación de las plaquetas es la activación del receptor de fibrinógeno (GPIIb-IIIa). Como resultado de esto pueden unirse las moléculas diméricas de fibrinógeno presentes en el plasma con el fin de unir las plaquetas unas con otras y formar agregados.

Las plaquetas activadas secretan sus contenidos granulares, muchos de los cuales actúan directamente sobre las células sanguíneas, incluyendo las plaquetas mismas y el endotelio. Las plaquetas contienen varios tipos de gránulos de secreción. Estos gránulos densos contienen difosfato de adenosina ("ADP"), trifosfato de adenosina ("ATP") y serotonina. Los gránulos α contienen varias proteínas específicas para plaquetas (factor plaquetario 4 y β-tromboglobulina), factores de crecimiento (PDGF, TGF-β, EGF y ECGF) y factores de coagulación (fibrinógeno, Factor V y vWf). Las plaquetas también secretan productos de ácido araquidónico con actividad biológica. El TxA_2 es bien

conocido: es inhibido por la aspirina mediante la inactivación irreversible de las ciclooxigenasas que producen TxA_2.

Muchos estímulos, tales como la trombina, el colágeno, el ADP y el tromboxano A2 (TxA_2), activan las plaquetas al unirse a sus receptores celulares de superficie. Muchos de estos receptores son receptores unidos a proteínas G. Se ha demostrado que la activación de las proteínas G es un suceso esencial en la activación de las plaquetas. Por ejemplo, las plaquetas de ratones Gq-/- no se agregan en respuesta a la trombina, el colágeno, el ADP o el TxA_2 (Offermans, S. et *al.*, *Nature* (1998), Vol. 389, No. 11, pp. 183-185). Se han elucidado muchos sucesos de señalización posteriores, incluyendo la activación de la fosfolipasa-C (PLC) y la protein quinasa C, el incremento en la concentración de calcio intracelular, la disminución en el nivel de AMPc y la fosforilación de la tirosina.

El ADP tiene una participación fundamental en la activación de las plaquetas. El ADP no solamente provoca la agregación primaria de las plaquetas, sino que también es responsable de la agregación secundaria posterior a la activación por otros agonistas, tales como la trombina y el colágeno. El ADP está contenido en concentraciones muy elevadas en los gránulos densos de las plaquetas, luego es

liberado cuando se activan las plaquetas para reforzar la agregación plaquetaria.

La activación plaquetaria inducida por ADP tiene una participación importante en el mantenimiento de la hemostasis normal. Se han relacionado varios trastornos hemorrágicos congénitos con la cantidad disminuida receptores de ADP plaquetarios y las deficiencias en la agregación plaquetaria inducida por ADP. Los pacientes con "enfermedades en las reservas de almacenamiento", debidas a los defectos en el almacenamiento de nucleótidos y/o la secreción de éstos a partir de los gránulos densos de las plaquetas, presentan una agregación plaquetaria alterada en respuesta al colágeno y otros estímulos, debido a los efectos de amplificación por el ADP.

La activación plaquetaria inducida por ADP también tiene una participación clave en el inicio y la propagación de la trombosis. Se ha demostrado que la administración de ADP induce la formación de trombos en las vénulas mesentéricas de ratas y ratones. En contraste, se ha demostrado que la enzimas removedoras de ADP reducen dramáticamente el depósito de plaquetas sobre el colágeno e inhiben la trombosis inducida por láser en arteriolas y vénulas mesentéricas de rata, lo que apoya la teoría de que el ADP participa en la mediación del reclutamiento de plaquetas durante la formación de trombos. Se han descripto

varios sucesos de señalización temprana inducidos por ADP en plaquetas. Éstos incluyen un incremento transitorio en el calcio libre en el citoplasma, una inhibición de la adenilato ciclasa mediante la activación de G2, un incremento en el pH del citosol mediante la activación del intercambio de Na+/H+, y la exposición de los sitios de unión a plaqueta a la protein quinasa C independiente de fibrinógeno C. Si bien estos sucesos de señalización contribuyen colectivamente a la agregación plaquetaria, la función específica de cada uno es aún un objeto de las investigaciones actuales.

El modelo actual de activación plaquetaria inducida por ADP comprende dos receptores purinérgicos unidos a proteínas G, uno de los cuales está relacionado con la activación de la vía de la fosfolipasa C ($P2Y_1$) y el otro está relacionado con la inhibición de la adenilato ciclasa ($P2Y_{AC}$). $P2Y_{Ac}$ es el mejor blanco para un antagonista de receptores de ADP debido a varias razones. Primero, $P2Y_{AC}$ es predominantemente específico para plaquetas. Segundo, es necesario para la agregación inducida por ADP. Tercero, tiene una participación importante en el mantenimiento de la agregación inducida por trombina o colágeno. Finalmente, es el blanco molecular para drogas anti-agregación, tales como el Clopidogrel y la Ticlopidina. Se ha demostrado que ambas drogas son eficaces en varios modelos de trombosis. Sin

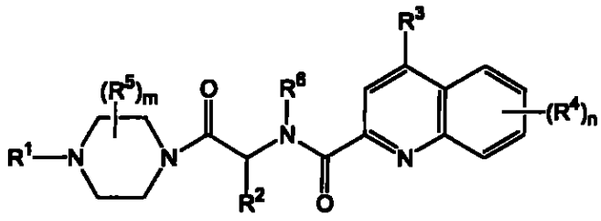
embargo, se ha demostrado que el Clopidogrel es un inhibidor irreversible de la agregación plaquetaria, con un inicio de acción lento. De forma similar, se ha demostrado que los análogos de ATP AR-C67085 y AR-C69931 MX, que son antagonistas potente de la agregación plaquetaria inducida por ADP, también son efectivos en modelos de trombosis, y actualmente están siendo sometidos a investigaciones clínicas. Todos estos hallazgos indican que el ADP es un mediador crítico de la formación de trombos arteriales, por lo que constituye un blanco excelente para la intervención antitrombótica.

Cuando se comparan las propiedades de los inhibidores de plaquetas orales actuales, tales como la aspirina, el Clopidogrel y la Ticlopidina, está claro que, si bien son relativamente seguros, los inhibidores de plaquetas orales actuales son sólo moderadamente efectivos para prevenir las complicaciones trombóticas con en pacientes con enfermedades vasculares subyacentes. Está claro que en este campo existe la necesidad de un inhibidor del receptor de ADP plaquetario ($P2Y_{AC}$) potente, selectivo, reversible y activo en el ambiente oral.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la invención son antagonistas del receptor de ADP plaquetario $P2Y_{AC}$, y por consiguiente, son útiles para tratar estados de enfermedad caracterizados por

actividad trombótica, lo que los hace útiles como agentes antitrombóticos en el tratamiento y la prevención de la trombosis. Por consiguiente, en un aspecto, la invención se relaciona con compuestos seleccionados del grupo que consiste en la siguiente fórmula (I):



(I)

donde:

m y n son independientemente entre 1 y 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, ariloxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilsulfonilalquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilsulfonilaminoalquilo, carboxialquiltioalquilo, alcoxicarbonilalquiltioalquilo, carboxialquilo, (carboxi)(hidroxi)alquilo, carboxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo,

aralcoxicarbonilalquilo, carboxialcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aralcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilaminocarbonilalquilo, (alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, (carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, o heterociclilalquilo;

R^3 es arilo o ariloxilo, cada uno sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8C[N(R^7)_2]C(O)OR^7$;

o R^3 es aralquilo o aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralquilo o aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$, y donde el radical arilo en el sustituyente de aralquilo o aralcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-$

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

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

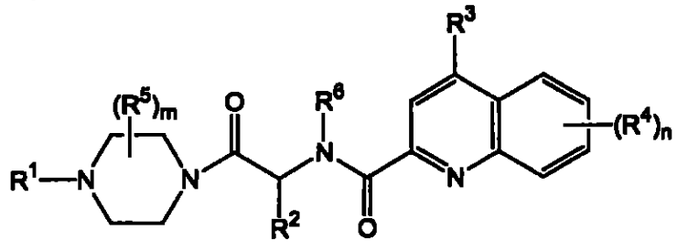
cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo;

como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica;

o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

En otro aspecto, esta invención incluye compuestos seleccionados del grupo que consiste en la siguiente fórmula (II):



(II)

donde:

m y n son independientemente entre 1 y 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, ariloxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilsulfonilalquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilsulfonilaminoalquilo, carboxialquiltioalquilo, alcoxicarbonilalquiltioalquilo,

carboxialquilo, (carboxi)(hidroxi)alquilo, carboxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, carboxialcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aralcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilaminocarbonilalquilo, (alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, (carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, o heterociclilalquilo;

R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

o R^3 es heteroariloalcoxilo, donde el radical alcoxilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y -R9-$N(R^7)C(O)OR^9$), y donde el radical heteroarilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo;

362

como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica;
o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

En otro aspecto, esta invención se relaciona con composiciones farmacéuticas útiles para tratar un mamífero que tiene un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica, donde la composición comprende un excipiente aceptable para el uso farmacéutico y un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II) como se definió con anterioridad.

En otro aspecto, esta invención se relaciona con métodos para tratar estados de enfermedad caracterizados por actividad trombótica, donde los métodos comprenden administrar a un mamífero que tiene un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica una cantidad efectiva para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) o formula (II) como se definió con anterioridad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

Como se los usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, y a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados:

Un "alquilo" designa un radical con una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste exclusivamente

en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tiene entre uno y ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un único enlace, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propil), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butil), y semejantes. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, se comprende que, para los radicales que contienen un grupo alquilo sustituido, como se define más adelante, esta sustitución puede ocurrir en cualquier carbono del grupo alquilo.

Una "cadena de alquileno" designa una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada que consiste solamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, y que tiene entre uno y ocho átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, y semejantes.

Un "alquilcarbonilo" designa un radical de fórmula -C(O)-R_a, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, y semejantes.

Un "alquilcarbonilamino" designa un radical de fórmula -N(H)-C(O)-R3a, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, y semejantes.

Un "alquiltiol" designa un radical de fórmula -S-R_a, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metiltiol, etiltiol, n-propiltiol, y semejantes.

Un "alquilsulfonilalquilo" designa un radical de fórmula -R_aS(O)$_2$-R_a, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metilsulfonilmetilo, 2-metilsulfoniletilo, 2-etilsulfonilpropilo, y semejantes.

Un "alcoxilo" designa un radical de fórmula -OR_a, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, 1-metiletoxilo (iso-propoxilo), n-butoxilo, n-pentoxilo, 1,1-dimetiletoxilo (t-butoxilo), y semejantes.

Un "alcoxicarbonilo" designa un radical de fórmula -C(O)OR_a, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, y semejantes.

Un "alcoxicarbonilalquilo" designa un radical de fórmula -R_a-C(O)OR_a, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilmetilo, (1,1-dimetiletoxi)carbonilmetilo, 2-(metoxicarbonil)etilo, y semejantes.

Un "alcoxicarbonilaminocarbonilo" designa un radical de fórmula -C(O)-N(H)-C(O)OR_a, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilaminocarbonilo, etoxicarbonilaminocarbonilo, n-mepoxicarbonilaminocarbonilo, y semejantes.

Un "alcoxialcoxialquilcarbonilo" designa un radical de fórmula -C(O)-R_a-O-R_a-O-R_a, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, 2-(etoxi)etoximetilcarbonilo, 3-(2-(n-butoxi)etoxi)propilcarbonilo, y semejantes.

Un "alcoxicarbonilalquilo" designa un radical de fórmula -R_a-C(O)OR_a, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilmetilo, 2-(etoxicarbonil)etilo, 2-(metoxicarbonil)propilo, y semejantes.

Un "alcoxicarbonilalcoxilo" designa un radical de fórmula -O-R_a-C(O)OR_a, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilmetoxilo, 2-(etoxicarbonil)etoxilo, 2-(metoxicarbonil)propoxilo, y semejantes.

Un "alcoxicarbonilalquilcarbonilo" designa un radical de fórmula -C(O)-R_a-C(O)OR_a, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilmetilcarbonilo, 2-

(etoxicarbonil)etilcarbonilo, 2-(metoxicarbonil)propilcarbonilo, y semejantes.

Un "alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-C(O)-N(H)-R_a-C(O)OR_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilmetilo, 2-(etoxicarbonil)etilaminocarbonilmetilo, 2-(2-(metoxicarbonil)propilaminocarbonil)propilo, y semejantes.

Un "alcoxicarbonilalquiltioalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-S-R_a-C(O)OR_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilmetiltiometilo, 2-(etoxicarbonil)etiltiometilo, 2-(2-(metoxicarbonil)propiltio)propilo, y semejantes.

Un "alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-C(O)-O-R_a-C(O)OR_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metoxicarbonilmetoxilo, 2-(etoxicarbonil)etoxicarbonilmetilo, 3-(2-(metoxicarbonil)propoxicarbonil)propilo, y semejantes.

Un "(alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_aC(O)-N(R_a)-R_a-C(O)OR_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, (metoxicarbonilmetil)(metil)aminocarbonilmetilo, 2-

((etoxicarbonilmetil)(metil)aminocarbonil)etilo, y semejantes.

Un "amino" designa el radical $-NH_2$.

Un "aminoalquilo" designa un radical de fórmula $-R_aNH_2$, por ejemplo, aminometilo, 2-aminometilo, 2-aminopropilo, y semejantes.

Un "aminocarbonilo" designa el radical $-C(O)NH_2$.

Un "aminocarbonilalcoxilo" designa un radical de fórmula $-O-R_aC(O)NH_2$, por ejemplo, aminocarbonilmetoxilo, 2-(aminocarbonil)etoxilo, 2-(aminocarbonil)propoxilo, y semejantes.

Un "aminocarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-C(O)NH_2$, por ejemplo, aminocarbonilmetilo, 2-(aminocarbonil)etilo, 2-(aminocarbonil)propilo, y semejantes.

Un "arilo" designa un radical fenilo o naftilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") incluye los radicales arillo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, donde cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo, cada R^8

es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada, y cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo, como se define en la presente documentación.

Un "aralquilo" designa un radical de fórmula $-R_aR_b$, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, sustituido por R_b, un radical arilo, como se definió con anterioridad, por ejemplo, bencilo. El radical R_a puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9)$, donde cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo, cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada, y cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo, como se define en la presente documentación. El radical R_b puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^7-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^7-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, donde cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo, cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada, y cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo, como se define en la presente documentación.

Un "ariloxilo" designa un radical de fórmula $-OR_b$, donde R_b es un radical arilo opcionalmente sustituido como se definió con anterioridad, por ejemplo, fenoxilo.

Un "arilcarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)-R_b$, donde R_b es un radical arilo opcionalmente sustituido como se definió con anterioridad, por ejemplo, fenilcarbonilo, (4-acetilaminofenil)carbonilo, (2-metoxifenil)carbonilo, y semejantes. Para R^1, los radicales arilcarbonilo preferidos son aquellos radicales donde el grupo R_b está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acetilamino, carboxilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, haloalcoxilo, alcoxilo, y alquilo.

Un "ariloxicarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)OR_b$, donde R_b es un radical arilo opcionalmente sustituido como se definió con anterioridad, por ejemplo, fenoxicarbonilo.

Un "ariloxialquilcarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)OR_bR_a$, donde R_a es un radical alquilo, como se definió con anterioridad, sustituido por R_b, un radical arilo opcionalmente sustituido, como se definió con anterioridad, por ejemplo, fenoximetilcarbonilo, (2-fenoxietil)carbonilo, y semejantes.

Un "aralcoxilo" designa un radical de fórmula $-OR_e$, donde R_e es un radical aralquilo opcionalmente sustituido

como se definió con anterioridad, por ejemplo, benciloxilo, 3-fenilpropoxilo, y semejantes.

Un "aralcoxialquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-OR_e$, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad y R_e es un radical aralquilo opcionalmente sustituido como se definió con anterioridad, por ejemplo, benciloximetilo, 2-(benciloxi)etilo, 2-(benciloxi)propilo, y semejantes.

Un "aralcoxicarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)OR_e$, donde R_e es un radical aralquilo opcionalmente sustituido como se definió con anterioridad, por ejemplo, benciloxicarbonilo, y semejantes.

Un "aralcoxicarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-C(O)OR_e$, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad y R_e es un radical aralquilo opcionalmente sustituido como se definió con anterioridad, por ejemplo, benciloxicarbonilmetilo, 2-(benciloxicarbonil)etilo, 3-((naftalen-2-il)oxi)carbonil)propilo, y semejantes.

Un "aralcoxicarbonilaminoalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-N(H)-C(O)OR_e$, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad y R_e es un radical aralquilo opcionalmente sustituido como se definió con anterioridad, por ejemplo, benciloxicarbonilaminometilo, 2-

(benciloxicarbonilamino)etilo, 2-(benciloxicarbonilamino)propilo, y semejantes.

Un "carboxilo" designa el radical -C(O)OH.

Un "carboxialquilo" designa un radical de fórmula $-R_a$-C(O)OH, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 2-carboxipropilo y semejantes.

Un "aarboxialcoxilo" designa un radical de fórmula -O-R_a-C(O)OH, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, carboximetoxilo, 2-carboxietoxilo, 2-carboxipropoxilo, y semejantes.

Un "carboxialquilcarbonilo" designa un radical de fórmula -C(O)-R_a-C(O)OH, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, 2-carboxietilcarbonilo, carboximetilcarbonilo, 3-carboxipropilcarbonilo, y semejantes.

Un "carboxialquilamino" designa un radical de fórmula -N(H)-R_a-C(O)OH, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, carboximetilamino, 2-carboxietilamino, 3-carboxipropilamino, y semejantes.

Un "carboxialquilaminocarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a$-C(O)-N(H)-R_a-C(O)OH, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, carboximetilaminocarbonilmetilo, 2-(carboximetilaminocarbonil)etilo, 2-(2-

carboxietil)aminocarbonil)etilo, 3-(2-carboxietil)aminocarbonil)butilo, y semejantes.

Un "carboxialquiltioalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-S-R_a-C(O)OH$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, carboximetiltiometilo, (1-carboxietil)tiometilo, 2-((1-carboxipropil)tio)etilo, y semejantes.

Un "carboxialcoxialquilo" designa un radical de fórmula $-R_aO-R_aC(O)OH$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, 2-(carboximetoxi)etilo, (2-carboxietoxi)metilo, 3-(2-carboxipropoxi)propilo, y semejantes.

Un "carboxialcoxicarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_aC(O)-O-R_aC(O)OH$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, carboximetoxicarbonilmetilo, 2-(carboximetoxicarbonil)etilo, 2-((2-carboxietoxi)carbonil)propilo, y semejantes.

Un "cicloalquilo" designa un radical monocíclico o bicíclico estable de entre 3 y 10 miembros que está saturado, y que consiste exclusivamente en átomos de carbono e hidrógeno, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutilo, ciclohexilo, decalinilo y semejantes. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" incluye los radicales

cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, donde cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo, cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada, y cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo, como se define en la presente documentación.

Un "cicloalquilcarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)-R_c$, donde R_c es un radical cicloalquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, ciclobutilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, y semejantes. Para R^1, un radical cicloalquilcarbonilo preferido es aquél radical donde el grupo R_c está opcionalmente sustituido por un grupo fenilo.

Un "(carboxi)(hidroxi)alquilo" designa un radical de fórmula $-R_a(OH)-C(O)OH$, donde R_a es un radical alquilo definido previamente sustituido por un radical hidroxilo y un radical carboxilo, como se define en la presente documentación, por ejemplo, 1-carboxi-3-hidroxipropilo, 2-carboxi-4-hidroxibutilo, 1-carboxi-5-hidroxipent-2-ilo, y semejantes.

Un "(carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-C(O)-N(R_a)-R_aC(O)OH$, donde

cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, y donde el átomo de nitrógeno está sustituido por el grupo R_a y el grupo $-R_aC(O)OH$, por ejemplo, (carboxietil)(etil)aminocarbonilmetilo, 2-((2-carboxietil)(metil)aminocarbonil)etilo, y semejantes.

"Ciano" designa el radical $-C\equiv N$.

Un "dialquilamino" designa un radical de fórmula $-N(R_a)-R_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, y semejantes.

Un "dialquilaminocarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)-N(R_a)-R_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo, por ejemplo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, metil(etil)aminocarbonilo, y semejantes.

Un "dialquilaminoalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-N(Ra)-R_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, dimetilaminometilo, 2-(dietilamino)etilo, 3-(metil(etil)amino)propilo, y semejantes.

Un "dialquilaminoalcoxilo" designa un radical de fórmula $-O-R_a\ N(R_a)-R_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, dimetilaminometoxilo, 2-(dietilamino)etoxilo, 3-(metil(etil)amino)propoxilo, y semejantes.

Un "di(alquilcarbonil)amino" designa un radical de fórmula $-N(C(O)-R_a-C(O)-R_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, di(acetil)amino, di(etilcarbonil)amino, y semejantes.

Un "halo" designa bromo, cloro, iodo o fluoro.

Un "haloalquilo" designa un radical alquilo, como se definió con anterioridad, que está sustituido por uno o más radicales halo, como se definió con anterioridad, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo, y semejantes.

Un "haloalquilsulfonilaminoalquilo" designa un radical de fórmula $-R_a-N(H)-S(O)_2R_f$ donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad y R_f es un radical haloalquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, 2-(trifluorometoxisulfonilamino)etilo, 3-(trifluorometoxisulfonilamino)propilo, y semejantes.

Un "haloalcoxilo" designa un radical de fórmula $-OR_f$, donde R_f es un radical haloalquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, triclorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 1-fluorometil-2-fluoroetoxilo, 3-bromo-2-fluoropropoxilo, 1-bromometil-2-bromoetoxilo, y semejantes.

Un "haloalqueniloxilo" designa un radical de fórmula -OR^9, donde R_9 es un radical haloalquenilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, 1,2-difluoroeteniloxilo, 3-bromo-2-fluoroprop-1-eniloxilo, 1,2-dibromoeteniloxilo, y semejantes.

Un "haloalcoxicarbonilo" designa un radical de fórmula -$C(O)OR_f$, donde R_f es un radical haloalquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, difluorometoxicarbonilo, difluorometoxicarbonilo, triclorometoxicarbonilo, 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilo, 1-fluorometil-2-fluoroetoxicarbonilo, 3-bromo-2-fluoropropoxicarbonilo, 1-bromometil-2-bromoetoxicarbonilo, y semejantes.

"Hidroxilo" designa el radical-OH.

Un "hidroxialquilo" designa un radical alquilo, como se definió con anterioridad, que está sustituido por un radical hidroxilo, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, y semejantes.

Un "heterociclilo" designa un radical que comprende un anillo estable de entre 3 y 15 miembros que consiste en átomos de carbono y entre uno y cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los propósitos de esta invención, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico que puede incluir sistemas de anillos

fusionados o en puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede ser aromático o puede estar parcial o completamente esaturado. El radical heterociclilo puede estar unido a la estructure principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de estos radicales heterociclilo incluyen, sin limitaciones, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo, carbazolilo, cinolinilo, decahidroisoquinolilo, dioxolanilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indanilo, indolizinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo,

quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidrofurilo, triazinilo, tetrahidropiranilo, tienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, y sulfona de tiamorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" incluye los radicales heterociclilo, tal como se los definió con anterioridad, que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$, donde cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo, cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada, y cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo, como se define en la presente documentación.

Un "heteroarilo" designa un radical heterociclilo como se definió con anterioridad, donde el radical heterociclilo es parcial o completamente aromático.

Un "heterociclilalquilo" designa un radical de fórmula $-R_aR_h$, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad y R_h es un radical heterociclilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, imidazol-3-ilmetilo,

triazol-3-ilmetilo, 2-tetrazoliletilo, y semejantes. Para R^2, los radicales heterociclilalquilo preferidos son aquellos radicales donde R_h se selecciona del grupo que consiste en imidazolilo (opcionalmente sustituido por carboxialquilo), indolilo, triazolilo y tetrazolilo.

Un "heterociclilalcoxilo" designa un radical de fórmula $-O-R_a-R_h$, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad y R_h es un radical heterociclilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, 1-tetrazoliletoxilo, oxiranilmetoxilo, y semejantes. Para R^3, los radicales heterociclilalcoxilo preferidos son aquellos radicales donde R_h se selecciona del grupo que consiste en oxiranilo o tetrazolilo. Para R^4, los radicales heterociclilalcoxilo preferidos son aquellos radicales donde R_h es pirrolidinilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y carboxilo).

Un "heteroarilalcoxilo" designa un radical heterociclilalcoxilo, como se definió con anterioridad, donde el radical heterociclilo es parcial o completamente aromático.

Un "heterociclilcarbonilo" designa un radical de fórmula $-C(O)-R_h$, donde R_h es un radical heterociclilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, furan-2-ilcarbonilo, piperidin-4-ilcarbonilo, tien-2-ilcarbonilo,

morfolin-4-ilcarbonilo, y semejantes. Para R^1, los radicales heterociclilcarbonilo preferidos son aquellos radicales donde R_h se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, piperidinilo, morfolinilo y piridinilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo y alquilo).

Un "monoalquilamino" designa un radical de fórmula -N(H)-R_a, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metilamino, etilamino, n-propilamino, y semejantes.

Un "monoalquilaminocarbonilo" designa un radical de fórmula -C(O)-N(H)-R_a, donde R_a es un radical alquilo como se definió con anterioridad, por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, y semejantes.

Un "mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos, tales como gatos, perros, cerdos, ganado bovino, ovejas, cabras, caballos, conejos, y semejantes.

"Nitro" designa el radical-NO_2.

Como se los usa en la presente documentación, pueden identificarse los "métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica" a través de varios libros y bases de datos de referencia. Los libros y los tratados de referencia apropiados que detallan la síntesis de reactivos útiles en

la preparación de los compuestos de la presente invención, o que proporcionan referencias a artículos que describen esta preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandier et al., "Organic Functional Group Preparacións," 2ª edición, Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2ª edición, W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterociclic Chemistry", 2ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms y Structure", 4ª edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. También pueden identificarse reactivos específicos y análogos a través de los índices de sustancias químicas conocidas preparadas por el Servicio de Resúmenes Químicos de la Sociedad Química Americana, que está disponible en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como en bases de datos en línea (puede contactarse la Sociedad Química Americana, Washington, D.C., para obtener más detalles). Las sustancias químicas que son conocidas pero no están disponibles comercialmente en catálogos pueden prepararse en instalaciones de síntesis química a medida, y muchos de los proveedores de sustancias químicas convencionales (por ejemplo, aquellos indicados previamente) proporcionan servicios de síntesis a medida.

Las "prodrogas" designan compuestos que pueden convertirse bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto con actividad biológica de la invención. Por consiguiente, el término "prodroga" designa un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es aceptable para el uso farmacéutico. Una prodroga puede ser inactiva cuando se la administra a un sujeto que la necesita, pero es convertida in vivo en un compuesto activo de la invención. Típicamente, las prodrogas se transforman rápidamente in vivo para proporcionar el compuesto original de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. El compuesto de prodroga comúnmente presenta ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación demorada en un organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design or Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

Se proporciona una descripción de prodrogas en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, editado por Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos incorporados por completo a modo de referencia en la presente documentación.

El término "prodroga" también incluye todos los vehículos unidos en forma covalente que liberan el compuesto activo de la invención in vivo, cuando se administra dicha

prodroga a un sujeto mamífero. Pueden prepararse prodrogas de un compuesto de la invención modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención, de modo tal que puedan cortarse las modificacicnes, por manipulación de rutina o in vivo, para obtener el compuesto original de la invención. Las prodrogas incluyen aquellos compuestos de la invención donde hay un grupo hidroxilo, amino o mercapto unido a cualquier grupo que, cuando se administra la prodroga del compuesto de la invención a sujeto mamífero, se corta para formar un grupo hidroxilo, amino o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de prodrogas incluyen, sin limitaciones, los derivados de acetato, formato y benzoato de los grupos funcionales de alcohol y amina en los compuestos de la invención, y semejantes.

Un "compuesto estable" y una "estructura estable" designan un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción, con un grado de pureza útil, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Opcional" u "opcionalmente" denotan que el suceso o la circunstancia descripta subsiguientemente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye instancias en que ocurre dicho suceso o circunstancia, e instancias en que no ocurre. Por ejemplo, un "arilo opcionalmente sustituido" hace

referencia a un radical arilo que puede estar o no sustituido, y esta descripción incluye los radicales arilo sustituidos y los radicales arilo sin sustituciones.

Una "sal aceptable para el uso farmacéutico" incluye sales de adición ácida y básica. Una "sal de adición ácida aceptable para el uso farmacéutico" hace referencia a aquellas sales que retienen la efectividad y las propiedades biológicas de las bases libres, que no son indeseables desde un punto de vista biológico o de otro modo, y que se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y semejantes, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, y semejantes.

Una "sal de adición básica aceptable para el uso farmacéutico" hace referencia a aquellas sales que retienen la efectividad y las propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son indeseables desde un punto de vista biológico o de otro modo. Estas sales se preparan mediante la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas

incluyen, sin limitaciones, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y semejantes. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, sin limitaciones, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y semejantes. Las bases orgánicas particularmente preferidas son la isopropilamina, la dietilamina, la etanolamina, la trimetilamina, la diciclohexilamina, la colina y la cafeína.

Una "cantidad efectiva para el uso terapéutico" hace referencia a una cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un ser humano que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se lo define más adelante, de un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica. La cantidad de un

compuesto de la invención que constituye una "cantidad efectiva para el uso terapéutico" varia dependiendo del compuesto, la condición y su severidad, y la edad del ser humano a tratar, pero puede ser determinada en forma convencional por aquellos entrenados en la técnica, basándose en sus conocimientos y en esta descripción.

Los términos "tratar" o "tratamiento", como se los usa en la presente documentación, abarcan el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, preferiblemente un ser humano, donde el estado de enfermedad está caracterizado por actividad trombótica, e incluye:

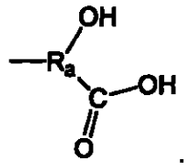
(i) la prevención de la aparición de la condición en un ser humano, en particular, cuando dicho ser humano presenta una predisposición para la condición, pero aún no ha sido diagnosticado como portador;

(ii) la inhibición de la condición, es decir, la detención de su desarrollo; o

(iii) el alivio de la condición, es decir, la acción de regresión de la condición.

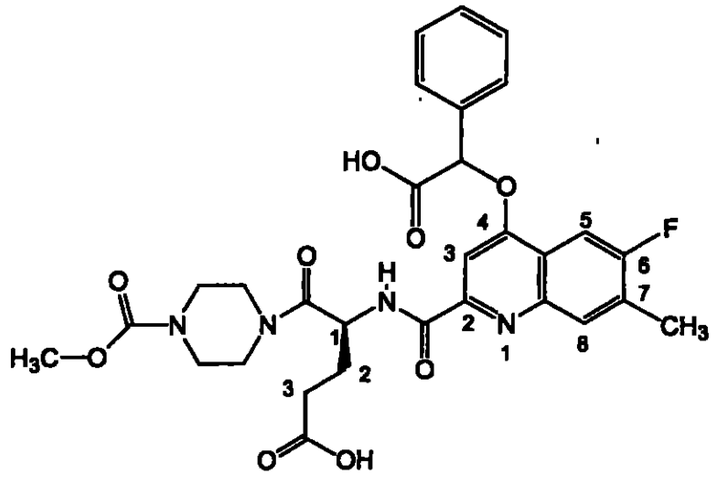
En las definiciones anteriores, se usan paréntesis en una fórmula para conservar espacio. Por consiguiente, el uso de paréntesis en una fórmula indica que el grupo abarcado por los paréntesis está unido directamente al átomo que precede los paréntesis. Por ejemplo, el término "(carboxi)(hidroxi)alquilo" designa un radical de fórmula -

$R_a(OH)-C(O)OH$. Esta fórmula puede ilustrarse como se indica a continuación:



También se apreciará que determinados compuestos de la invención, o sales de éstos aceptables para el uso farmacéutico, pueden existir o pueden aislarse en formas isoméricas, incluyendo formas tautoméricas, isómeros cis o trans. Además, determinados compuestos de la invención, o sales de éstos aceptables para el uso farmacéutico, pueden contener uno o más centros asimétricos, y por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que puedan definirse en términos de estereoquímica absoluta, tales como (R) o (S). La presente invención incluye todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros (R) y (S) con actividad óptica usando síntesis quiral o reactivos quirales, empleando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica, o puede resolvérselos usando procedimientos convencionales. Cuando los compuestos descriptos en la presente documentación contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se interpreta que los compuestos incluyen los isómeros geométricos E y Z.

La nomenclatura usada en la presente documentación es una forma modificada del sistema de nomenclatura IUPAC, donde los compuestos de la invención se nombran en la presente documentación como derivados de la porción de quinolina.



se conoce en la presente documentación como 2-[1S-(4-(metoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina. A menos que se indique lo contrario, los nombres de los compuestos incluyen cualquier estereoisómero o enantiómero individual, racematos o mezclas de éstos.

UTILIDAD DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la invención actúan como antagonistas selectivos reversibles del receptor de ADP plaquetario,

$P2Y_{AC}$. por consiguiente, los compuestos son útiles para tratar estados de enfermedad que están caracterizados porque presentan actividad trombótica. En particular, los compuestos son útiles como inhibidores de la activación, la agregación y la desgranulación plaquetaria, como agentes anti-trombóticos o en el tratamiento o la profilaxis de la angina inestable, la angioplastía coronaria (PTCA), el infarto de miocardio, la peritrombólisis, las complicaciones trombóticas arteriales primarias de la aterosclerosis, tales como los aneurismas trombóticos o embólicos, las enfermedades vascular periféricas, el infarto de miocardio con o sin trombólisis, las complicaciones arteriales debidas a las intervenciones en enfermedades relacionadas con la aterosclerosis, tales como la angioplastía, la endarterectomía, la colocación de stents, la cirugía coronaria y otros injertos vasculares, las complicaciones trombóticas de daños quirúrgicos o mecánicos, tales como el salvamento de tejidos posterior a trauma accidental o quirúrgico, la cirugía reconstructiva, incluyendo los pliegues de piel y músculo, las condiciones con un componente difuso de consumo trombótico/plaquetario, tales como la coagulación intravascular diseminada, la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome urémico hemolítico, las complicaciones trombóticas de la septicemia, el síndrome de estrés respiratorio en adultos, el síndrome anti-

fosfolípidos, la trombocitopenia inducida por heparina y la pre-eclampsia/eclampsia, o la trombosis venosa, tal como la trombosis venosa profunda, las enfermedades venooclusivas, condiciones hematológicas, tales como las enfermedades mieloproliferativas, incluyendo la trombocitemia; o en la prevención de la activación plaquetaria inducida en forma mecánica in vivo, tal como el bypass cardiopulmonar (prevención de microtromboembolia), la activación plaquetaria inducida en forma mecánica in vitro, tal como el uso en la preservación de los productos de la sangre, por ejemplo, concentrados de plaquetas, o la oclusión de anastomosis, tal como en la diálisis renal y la plasmaferesis, la trombosis secundaria al daño/la inflamación vascular, tal como la vasculitis, la arteritis, la glomerulonefritis, la enfermedad intestinal inflamatoria y el rechazo de injertos de órganos, condiciones tales como la migraña, el fenómeno de Raynaud, la formación/progresión de placas ateromatosas, la estenosis/restenosis vascular, y el asma, donde hay factores derivados de plaquetas que participan en el proceso de enfermedad.

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles como compuestos estándar o de referencia, por ejemplo, como referencias de calidad o controles, en pruebas o ensayos que comprenden la inhibición del receptor de ADP plaquetario $P2Y_{AC}$. Estos compuestos pueden proporcionarse en un conjunto

de elementos comercial, por ejemplo, para usar en investigaciones farmacéuticas que comprendan el receptor de ADP plaquetario $P2Y_{AC}$. Por ejemplo, podría usarse un compuesto de fórmula (I) como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que este ensayo estaría realizándose en forma apropiada, y proporcionaría una base de comparación, especialmente si el compuesto de prueba fuera un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollen nuevos ensayos o protocolos, podrán usarse los compuestos de fórmula (I) para evaluar su efectividad.

EVALUACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Puede evaluarse la capacidad de los compuestos de inhibir el receptor plaquetario de difosfato de adenosina conocido como receptor $P2Y_{AC}$, y sus efectos biológicos, en una variedad de ensayos in vitro , ex vivo e in vivo. Por ejemplo, puede medirse la capacidad de los compuestos de unirse al receptor $P2Y_{AC}$ empleando métodos similares a aquellos descriptos en Gachet, C. et al., Br. J. Haemotol. (1995), Vol. 91, pp. 434-444 y Mills, D.C.B., Tromb. Haemost. (1996), Vol. 76, No. 6, pp. 835-856, y empleando el método descripto más adelante en el Ejemplo 4. Puede medirse la capacidad de los compuestos de inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP empleando métodos similares a

aquellos descriptos en R.G. Humphries, Br. J. Pharm. (1995), Vol. 115, pp. 1110-1116 y *Methods in Enzymology*, Vol. 169, p. 3, y empleando el método descripto más adelante en el Ejemplo 5. Puede medirse la capacidad de los compuestos de inhibir la formación de trombos *in vivo o ex vivo* empleando métodos similares a aquellos descriptos en J. M. Herbert, Cardiovasc. Drug Reviews (1993), Vol. 11, N° 2, pp. 180-198 o J. D. Folts, Circulation (1976), Vol. 54, N° 3, p. 365, o empleando los métodos descriptos más adelante en el Ejemplo 6. Los resultados de estos ensayos demuestran claramente que los compuestos de la invención son antagonistas funcionales del receptor plaquetario de difosfato de adenosina, por lo que son útiles para inhibir la agregación plaquetaria y la formación de trombos.

ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

La administración de los compuestos de la invención, o sus sales aceptables para el uso farmacéutico, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede efectuarse empleando cualquiera de los modos de administración o los agentes aceptados para utilidades similares. por consiguiente, puede efectuarse la administración, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica o rectal, bajo la forma de un polvo sólido o semi-sólido, un polvo liofilizado, o como formas de dosificación líquidas, tales como, por ejemplo,

tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina elásticas y duras, polvos, soluciones, suspensiones o aerosoles, o semejantes, preferiblemente en formas de dosificación individuales apropiadas para la administración simple de dosificaciones precisas. Las composiciones incluirán un vehículo o un excipiente farmacéutico convencional, y un compuesto de la invención como agente activo, y además podrán incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, vehículos, coadyuvantes, etcétera.

En general, dependiendo del modo de administración deseado, las composiciones aceptables para el uso farmacéutico contendrán entre aproximadamente 1% y aproximadamente 99% en peso de uno o más compuestos de la invención, o una sal de éstos aceptable para el uso farmacéutico, y entre 99% y 1% en peso de un excipiente farmacéutico apropiado. Preferiblemente, la composición contendrá entre aproximadamente 5% y 75% en peso de uno o más compuestos de la invención, o una sal de éstos aceptable para el uso farmacéutico, donde el resto estará compuesto por excipientes farmacéuticos apropiados.

La ruta de administración preferida es la oral, usando un régimen de dosificación diaria conveniente que podrá ajustarse de acuerdo con el grado de severidad del estado de enfermedad a tratar. Para esta administración oral, se formará una composición aceptable para el uso farmacéutico

que contenga uno o más compuestos, o una sal de éstos aceptable para el uso farmacéutico, incorporando cualquiera de los excipientes de uso común, tales como, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, derivados de éter de celulosa, glucosa, gelatina, sacarosa, citrato, galato de propilo y semejantes. Estas composiciones toman la forma de soluciones, suspensiones, tabletas, píldoras, cápsulas, polvos formulaciones de liberación sostenida y semejantes.

Preferiblemente, estas composiciones tomarán la forma de cápsulas, pastillas o tabletas, y por consiguiente, también contendrán un diluyente, tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio, y semejantes; un desintegrador, tal como croscarmellose sodio o derivados de éste; un lubricante, tal como estearato de magnesio y semejantes; y un aglutinante, tal como almidón, goma acacia, polivinilpirrolidona, gelatina, derivados de éter de celulosa y semejantes.

Los compuestos de la invención, o sus sales aceptables para el uso farmacéutico, también pueden formularse en un supositorio, usando, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 50% de ingrediente activo, dispuesto en un vehículo que se disuelve lentamente en el cuerpo, por ejemplo, polioxietilenglicoles y polietileneglicoles (PEG), por ejemplo, PEG 1000 (96%) y PEG 4000 (4%).

Pueden prepararse composiciones farmacéuticas para administrar por medios líquidos, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etcétera, uno o más compuestos de la invención (entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 20%), o una sal de éstos aceptables para el uso farmacéutico, y coadyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y semejantes, para formar una solución o una suspensión.

Si se lo desea, una composición farmacéutica de la invención también puede contener una cantidad menor de sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsificantes, agentes amortiguadores del pH, antioxidantes y semejantes, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, monolaurato de sorbitan, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etcétera.

Los métodos actuales para preparar estas formas de dosificación son conocidos o serán evidentes para aquellos entrenados en la técnica; por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, (Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1990). En cualquier caso, la composición a administrar contendrá una cantidad efectiva para el uso terapéutico de un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, para el tratamiento de un estado de enfermedad caracterizado por

actividad trombótica, de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

Los compuestos de la invención, o sus sales aceptables para el uso farmacéutico, se administran en una cantidad efectiva para el uso terapéutico, la cual variará dependiendo de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el tipo de administración; la velocidad de excreción; la combinación de drogas; la severidad de los estados de enfermedad particulares; y el huésped sometido a terapia. En general, una dosificación diaria con efectividad terapéutica tendrá entre aproximadamente 0,14 mg y aproximadamente 14,3 mg/kg de peso corporal por día de un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico; preferiblemente entre aproximadamente 0,7 mg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; y más preferiblemente entre aproximadamente 1,4 mg y aproximadamente 7,2 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, para una administración a una persona de 70 kg, la dosificación será de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1,0 gramo por día de un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico, preferiblemente entre

aproximadamente 50 mg y aproximadamente 700 mg por día, y más preferiblemente entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg por día.

REALIZACIONES PREFERIDAS

De los compuestos de la invención detallados previamente en el Resumen de la Invención, se prefieren particularmente varios grupos de compuestos.

De los compuestos de fórmula (I) detallados previamente en el Resumen de la Invención, un grupo de compuestos es aquél grupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino,

carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno o alquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

De este grupo preferido de compuestos, un subgrupo de compuestos preferidos es aquél subgrupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en carboxilo o alcoxicarbonilo;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halo, o haloalquilo;

R^5 es hidrógeno; y

R^6 es hidrógeno.

De este subgrupo de compuestos preferidos, un compuesto preferido es la 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-carboxi)fenilquinolina en ácido trifluoroacético.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (1) es aquél grupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es ariloxilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^7-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo,

dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

De este grupo de compuestos preferidos, un subgrupo de compuestos preferidos es aquél subgrupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es ariloxilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, tetrazolilo, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halo, o haloalquilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

De este subgrupo de compuestos preferidos, los compuestos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes:

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-amino-5-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(4-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

412
402

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-carboximetil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-(1-amino-1-carboxi)metil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-(2-amino-2-carboxi)etil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-metil-5-carboxi)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(5-carboxi-2-dietilaminometil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-tetrazol-5-il)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-trifluorometilsulfonilamino)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético; y

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(3-carboxi)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquél grupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralquilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, y donde el radical arilo en el sustituyente de aralquilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino,

di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquél grupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2,

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralquilo no está opcionalmente sustituido, y donde el radical arilo en el sustituyente de aralcoxilo

está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

406

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

De este grupo de compuestos preferidos, un subgrupo de compuestos preferidos es aquél subgrupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralcoxilo, donde el radical arilo en el sustituyente de aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, y $-R^8-N(R^7)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, o haloalquilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquilenc recta o ramificada.

De este subgrupo de compuestos preferidos, los compuestos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes:

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-benciloxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-benciloxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-benciloxi-8-metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxi-8-metoxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(4-metoxicarbonil)benciloxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(4-carboxi)benciloxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(3-metoxicarbonil)benciloxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(3-carboxi)benciloxiquinolina;

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina; y

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquél grupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralcoxilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, y donde el radical arilo en el sustituyente de aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo,

haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

De este grupo de compuestos preferidos, un subgrupo de compuestos preferidos es aquél subgrupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralcoxilo está sustituido por $-R^8-C(O)OR^7$, y donde el radical arilo en el sustituyente de aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y $-R^8-OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

De este subgrupo de compuestos preferidos, los compuestos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes:

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-metoxicarbonil)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-metoxicarbonil)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-cloro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-naft-1-il-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-(1-metoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina en ácido acético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido acético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(2-fluoro)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(1-etoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(4-cloro)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(3-metoxi)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6,8-difluoro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-dimetilamino-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-cloro-6-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-metoxicarbonilpropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(metoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletilaminocarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(furan-2-ilcarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(fenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina; y

2-[1S-(4-(fenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético.

De los compuestos de fórmula (II) detallados previamente en el Resumen de la Invención, un grupo de compuestos preferidos es aquél grupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, y $-R^8-N(R^7)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

De este grupo de compuestos preferidos, un compuesto preferido es 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)quinolina en ácido trifluoroacético.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (II) es aquél grupo de compuestos donde:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es heteroariloalcoxilo, donde el radical alcoxilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y $-R-C(O)OR^7$, y donde el radical heteroarilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, y $-R^8-N(R^7)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

De este grupo de compuestos preferidos, los compuestos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes:

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(5-metilisoxaxol-3-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-metiltiazol-4-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-metoxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-etoxicarbonil-1-cloro)metoxiquinolina;

2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboni-1-tien-3-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-7-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metoxiquinolina; y

2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-7-metil-4-(2-metiltiazol-4-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la invención se preparan de acuerdo con los métodos que se describen en los siguientes Esquemas de Reacción. Se comprenderá que aquellos compuestos de la invención no preparados específicamente en los siguientes Esquemas de Reacción podrán prepararse empleando procesos sintéticos similares, con los materiales iniciales y los reactivos sustituidos apropiadamente. También podrá comprenderse que, durante la preparación de los compuestos de la invención descripta más adelante, podrán protegerse los grupos reactivos adicionales (por ejemplo, grupos hidroxilo, amino o carboxilo) en los compuestos intermediarios utilizados en la preparación, según sea necesario, empleando el grupo protector apropiado, mediante el tratamiento del compuesto intermediario con el grupo protector precursor apropiado, antes de efectuar la reacción deseada, utilizando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Luego pueden eliminarse los grupos protectores empleando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica, por ejemplo, por medio de hidrólisis ácida o básica. Estos grupos protectores y métodos se describen en detalle en Greene, T.W. y Wuts,

P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª edición, 1991, John Wiley & Sons. Los grupos protectores de nitrógeno son "Boc" (t-butoxicarbonilo) y "CBZ" (benciloxicarbonilo).

Aquellos entrenados en la técnica también apreciarán que, aunque estos derivados protegidos de los compuestos de la invención descriptos previamente en el Resumen de la Invención no posean actividad farmacológica como tales, podrán ser administrados a un mamífero que presente un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica, para que luego sean metabolizados en el cuerpo para formar los compuestos de la invención, que tienen actividad biológica. Por consiguiente, pueden describirse estos derivados como "prodrogas". Todas las prodrogas de los compuestos de la invención están incluidas dentro el alcance de la invención.

Se comprenderá que, en la siguiente descripción, se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas ilustradas solamente si estas combinaciones resultan en compuestos estables que pueden ser aislados empleando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Los compuestos transitorios se indican entre corchetes.

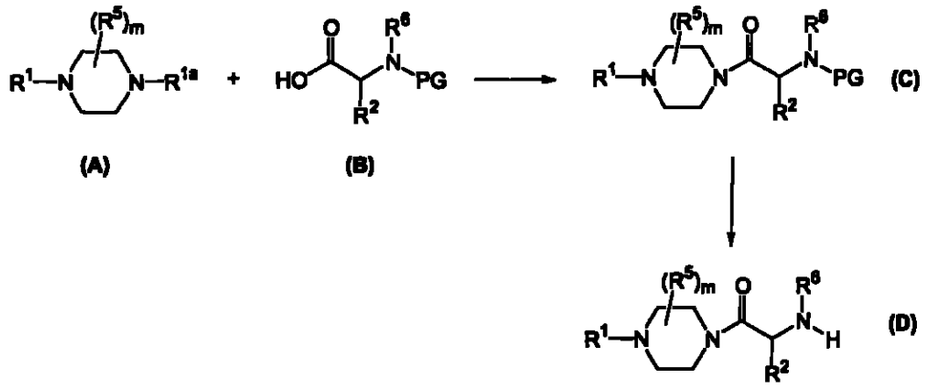
Para propósitos de conveniencia, a continuación se describe solamente la preparación de compuestos de fórmula (I) (donde R^3 es arilo, aralquilo, ariloxilo o aralcoxi).

Sin embargo, aquellos entrenados en la técnica comprenderán que, con el fin de preparar los compuestos de fórmula (II) correspondientes, será necesario reemplazar los intermediaros pertinentes (tales como los compuestos de fórmula (J)) con el compuesto apropiado (tal como los compuestos de fórmula (J), donde R^{3a} es heteroariloalquilo) y ajustar los parámetros experimentales de forma acorde.

A. Preparación de los compuestos de fórmula (D)

Los compuestos de fórmula (D) son intermediarios usados en la preparación de los compuestos de la invención. Puede preparárselos como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 1, donde m, R^1, R^2, R^5, y R^6 son como se los definió previamente en el Resumen de la Invención; PG es un grupo protector de nitrógeno; y R^{1a} es hidrógeno (o un grupo protector de nitrógeno si R^1 es hidrógeno):

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Los compuestos de las fórmulas (A) y (B) están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Aldrich, o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica, o empleando métodos como los que se describen en la presente documentación.

En general, los compuestos de fórmula (D) se preparan primero tratando un compuesto de fórmula (B) en una mezcla de solventes apróticos, tal como tetrahidrofurano (THF) y cloruro de metileno, con una cantidad molar ligeramente excesiva de un aditivo peptídico para reacciones de unión, tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), y una cantidad molar ligeramente excesiva de un agente de unión para formar amidas, tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCl), a temperatura ambiente. A esta mezcla se agrega una cantidad molar ligeramente excesiva de un compuesto de fórmula (A), donde R^{1a} es hidrógeno, y se agita la mezcla de reacción resultante durante la noche a temperatura ambiente. El compuesto de fórmula (C) se aísla a partir de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales, tales como evaporación y extracción.

Dependiendo de cuál sea el PG, el compuesto de fórmula (C) se reducirá posteriormente bajo condiciones de hidrogenación convencionales, tales como un tratamiento con paladio sobre carbono bajo hidrógeno, o se tratará bajo condiciones de hidrólisis convencionales para formar un

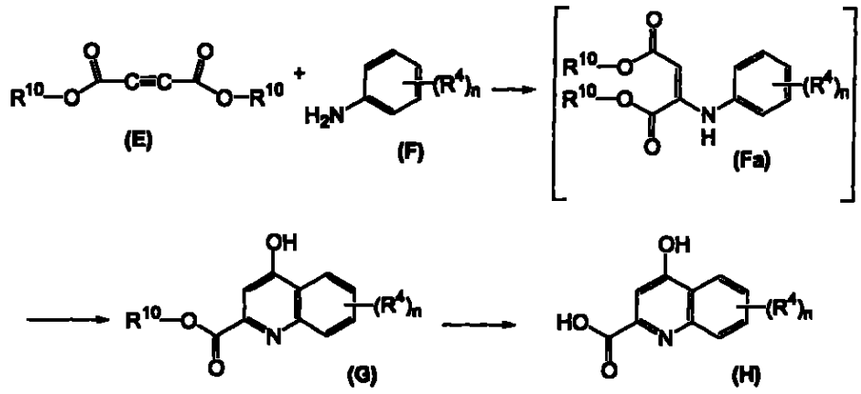
compuesto de fórmula (D), que se aislará a partir de la mezcla de reacción por filtración.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (A), donde R^1 es hidrógeno y R^{1a} es un grupo protector de nitrógeno, podrán tratarse con el haluro de ácido sustituido apropiadamente, con un haluro o un isocianato de carbamilo, para obtener los compuestos de fórmula (A) sustituidos apropiadamente, que luego podrán tratarse de acuerdo con procedimientos de desprotección convencionales para eliminar el grupo protector de nitrógeno R^{1a}, antes de hacerlo reaccionar con el compuesto de fórmula (B) para formar los compuestos de fórmula (C) y (D), donde R^1 es como se describió previamente en el Resumen de la Invención.

B. Preparación de los compuestos de fórmula (H)

Los compuestos de fórmula (H) son intermediarios en la preparación de los compuestos de fórmula (I), y se preparan como se describe más adelante en el Esquema de Reacción 2a, donde n es como se describió previamente en el Resumen de la Invención; R^4 es como se describió previamente en el Resumen de la Invención; y R^{1a} es alquilo o aralquilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 2a



Los compuestos de las fórmulas (E) y (F) están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Aldrich, o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Como alternativa, los compuestos de fórmula (G) y fórmula (H) pueden prepararse empleando los métodos descriptos en la Patente de Gran Bretaña N° 1334705.

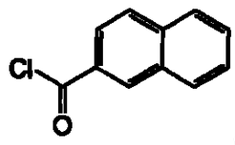
En general, los compuestos de fórmula (H) se preparan tratando primero un compuesto de fórmula (F) en un solvente prótico, tal como metanol, con una cantidad equimolar de un compuesto de fórmula (E), con agitación a temperatura ambiente por entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente una hora, preferiblemente por aproximadamente 30 minutos. Se elimina el solvente por evaporación para formar un residuo. Luego se agrega el residuo a un solvente aprótico polar, tal como difenil éter,

74 423

423

calentado entre aproximadamente 200°C y aproximadamente 250°C, preferiblemente a aproximadamente 250°C, y se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción en un valor elevado, por entre aproximadamente 30 minutos y una hora, preferiblemente por aproximadamente 30 minutos, momento en el cual se deja enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. El precipitado resultante se recolecta y se lava con un solvente aprótico polar, tal como éter, que se calienta con anterioridad hasta un valor inferior a la temperatura de ebullición, para obtener los compuestos de fórmula (G). La purificación adicional, por ejemplo, mediante la disolución de la mezcla en un solvente prótico a temperatura de ebullición, tal como metanol, y el enfriamiento de la mezcla en reposo a temperatura ambiente por un período de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 días, preferiblemente por aproximadamente 2 días, proporciona un compuesto de fórmula (H), que se aísla de la mezcla de reacción empleando procedimientos convencionales.

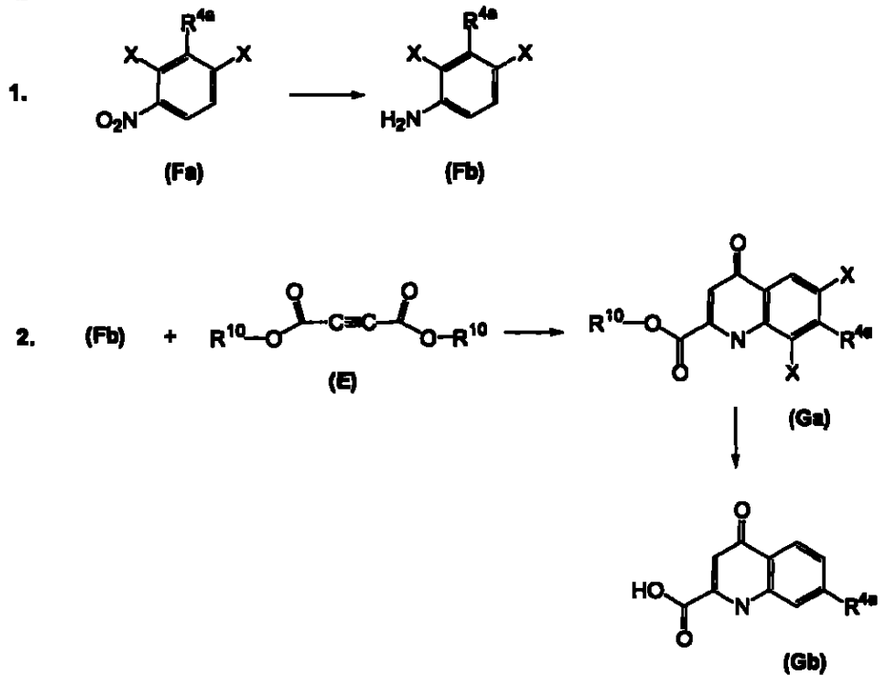
Como alternativa, pueden hacerse reaccionar los compuestos de fórmula (D), preparados como se describió previamente en el Esquema de Reacción 1, con compuestos con la siguiente estructura:



que están disponibles comercialmente o se preparan empleando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica, bajo condiciones de acilación convencionales, para formar compuestos de la invención adicionales.

Se ilustra un método preferido para preparar los intermediarios usados en la preparación de los compuestos de la invención, que evita la formación de regiosiómeros indeseados respecto de la sustitución del anillo de quinolina, más adelante en el Esquema de Reacción 2b, donde R^{4a} es alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo o heterociclilalcoxilo; X es iodo, cloro o bromo; y R^{10} es alquilo o aralquilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 2b



Los compuestos de fórmula (Fa) y fórmula (E) están disponibles comercialmente, o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

En general, los compuestos de fórmula (Gb) se preparan tratando primero un compuesto de fórmula (Fa) con un agente reductor, tal como dihidrato de cloruro de estaño (II), bajo condiciones de reducción química convencionales, tal como en un solvente prótico, para formar el compuesto de fórmula (Fb), que se aísla de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales.

Luego se trata el compuesto de fórmula (Fb) en un solvente prótico, tal como metanol, con una cantidad molar ligeramente excesiva de un compuesto de fórmula (E) a temperatura de reflujo, por entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 horas, preferiblemente por aproximadamente 4 horas. Luego se concentra la mezcla de reacción. Se calienta un solvente orgánico hasta una temperatura distinta del punto de ebullición de entre aproximadamente 240°C y aproximadamente 260°C, y luego se agrega el concentrado al solvente. Se mantiene la temperatura de la mezcla a una temperatura distinta del punto de ebullición por entre aproximadamente 10 y 20 minutos, preferiblemente por aproximadamente 20 minutos. Luego se enfría lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluye en un solvente orgánico. El compuesto de fórmula (Ga) se aísla de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales, tales como filtración.

El compuesto de fórmula (Ga) se trata con un agente hidrolizante bajo condiciones de hidrólisis convencionales, y luego se trata bajo condiciones de reducción convencionales, tal como hidrógeno gaseoso y paladio sobre carbón, para formar un compuesto de fórmula (Gb).

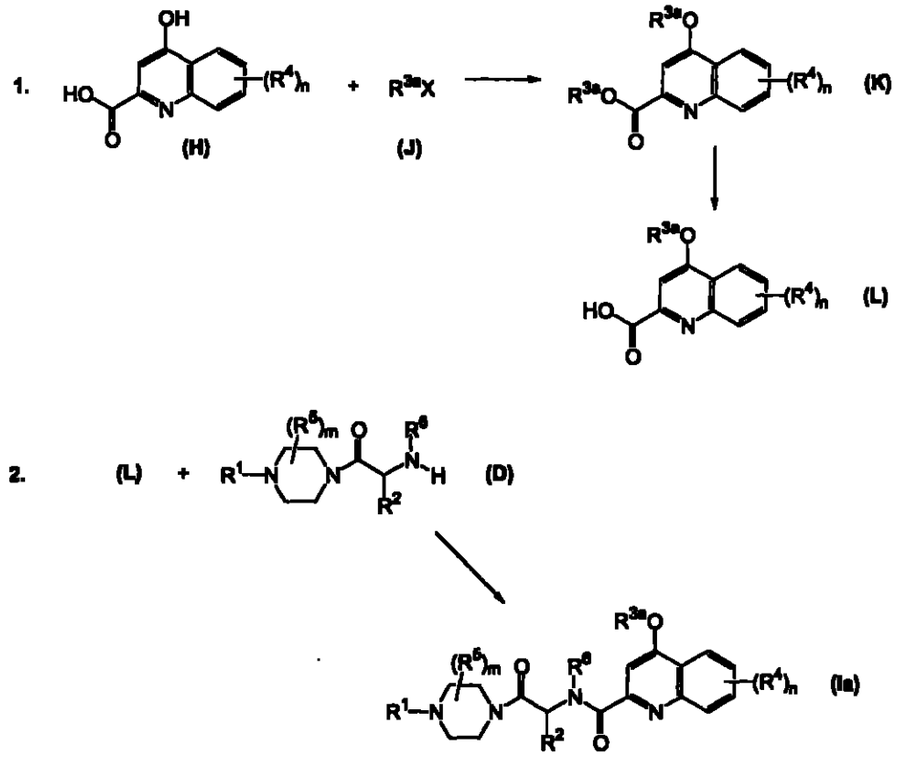
Luego pueden usarse los compuestos de fórmula (Gb) en lugar de los compuestos de fórmula (H) en Esquemas de

Reacción subsiguientes, con el objeto de preparar los compuestos de la invención.

C. Preparación de los compuestos de fórmula (Ia)

Los compuestos de fórmula (Ia) son compuestos de la invención y se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 3, donde m, n, R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 son como se definió con anterioridad en el Resumen de la Invención, R^{3a} es arilo o aralquilo, y X es halo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



Los compuestos de las fórmulas (D) y (H) se preparan empleando los métodos descriptos en la presente

documentación. Los compuestos de fórmula (J) están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Aldrich Co., o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

En general, los compuestos de fórmula (Ia) se preparan tratando primero un compuesto de fórmula (H) bajo condiciones de síntesis de Williamson convencionales, tal como en presencia de una base en un solvente aprótico, por ejemplo, carbonato de cesio en N,N-dimetilformamida ("DMF"), con una cantidad equimolar de un compuesto de fórmula (J), a temperaturas de entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 100°C. La mezcla de reacción se agita entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 10 horas, preferiblemente por aproximadamente 10 horas, para obtener el compuesto de fórmula (K), que luego se trata bajo condiciones de hidrólisis convencionales para obtener el compuesto de fórmula (L).

Luego se trata el compuesto de fórmula (L) en una mezcla de solventes apróticos, por ejemplo, cloruro de metileno y DMF, o cloruro de metileno y trietilamina, con una cantidad molar ligeramente excesiva de un aditivo peptídico para reacciones de unión, tal como 1-hidroxibenzotriazol ("HOBT"), y una cantidad molar ligeramente excesiva un agente de unión para formar amidas, tales como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

("EDCl"), a temperatura ambiente. Luego se agrega una cantidad equimolar de un compuesto de fórmula (D) en un solvente aprótico, tal como cloruro de metileno, a la mezcla de reacción. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente por entre aproximadamente 4 y aproximadamente 12 horas, preferiblemente por aproximadamente 12 horas. Luego se aísla el compuesto de fórmula (Ia) de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales, tales como evaporación de solventes, extracción y concentración.

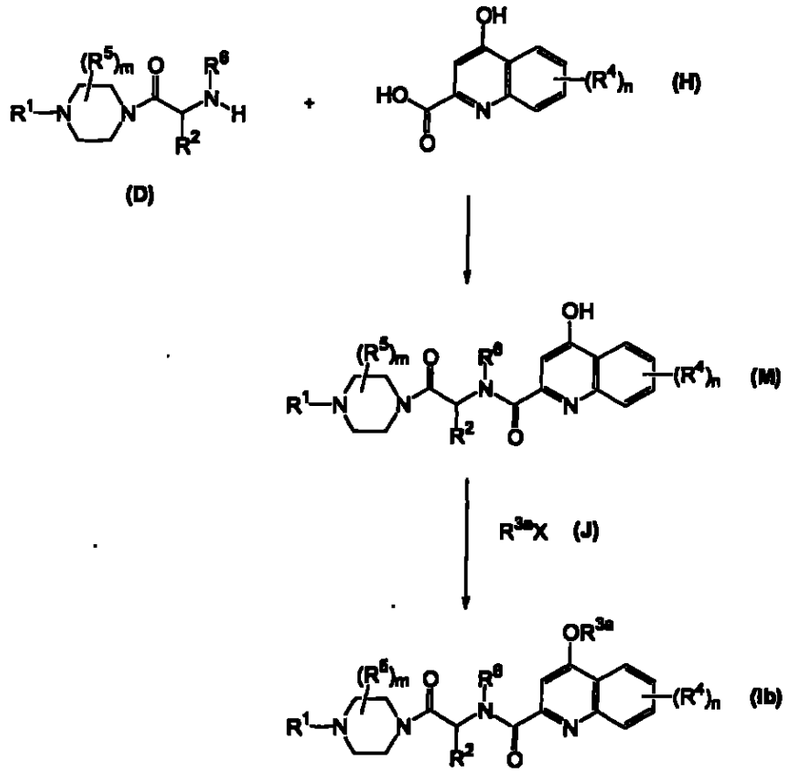
Si se lo desea, pueden desprotegerse los compuestos de fórmula (Ia) para obtener los derivados de ácido libre o amina libre correspondientes. Además, pueden hidrolizarse los compuestos de fórmula (Ia) donde R^1 es un grupo protector de nitrógeno, tal como un alquil carbonilo, bajo condiciones de hidrólisis convencionales, para obtener el compuesto de fórmula (Ia) correspondiente, donde R^1 es hidrógeno, que luego puede tratarse con el haluro ácido, el haluro de carbamilo o el isocianato sustituido apropiadamente para obtener el compuesto de fórmula (Ia) con R^1 sustituido apropiadamente.

D. Preparación de los compuestos de fórmula (Ib)

Los compuestos de fórmula (Ib) son compuestos de la invención y se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 4, donde n, R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 son

como se los definió previamente en el Resumen de la Invención, R^{3a} es arilo o aralquilo, y X es halo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 4



Los compuestos de fórmula (D) se preparan como se describe en la presente documentación, o pueden prepararse empleando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Los compuestos de fórmula (H) se preparan como se describe en la presente documentación, o pueden prepararse empleando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica, tales como aquellos descriptos en la Patente de Gran Bretaña N° 1334705.

En general, los compuestos de fórmula (Ib) se preparan tratando primero una suspensión de un compuesto de fórmula (H) en una mezcla de solventes apróticos, tal como cloruro de metileno y DMF, con una cantidad molar ligeramente excesiva de un aditivo peptídico para reacciones de unión, tal como 1-hidroxibenzotriazol ("HOBT") y una cantidad molar ligeramente excesiva de un agente de unión para formar amidas, tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida ("EDCl") a temperatura ambiente. Luego se agrega una cantidad equimolar de un compuesto de fórmula (D) en un solvente aprótico, tal como cloruro de metileno, a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por un período de tiempo de entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 12 horas, preferiblemente por un período de tiempo de entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 12 horas. Luego se aísla el compuesto de fórmula (M) de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales, tales como evaporación de solventes, extracción y concentración.

Luego se trata el compuesto de fórmula (M) bajo condiciones de síntesis de Williamson convencionales, tal como en presencia de una base en un solvente aprótico, por ejemplo, carbonato de cesio en acetonitrilo: DMF, con una cantidad equimolar de un compuesto de fórmula (J) a una temperatura de entre aproximadamente temperatura ambiente y

C03 .441
432

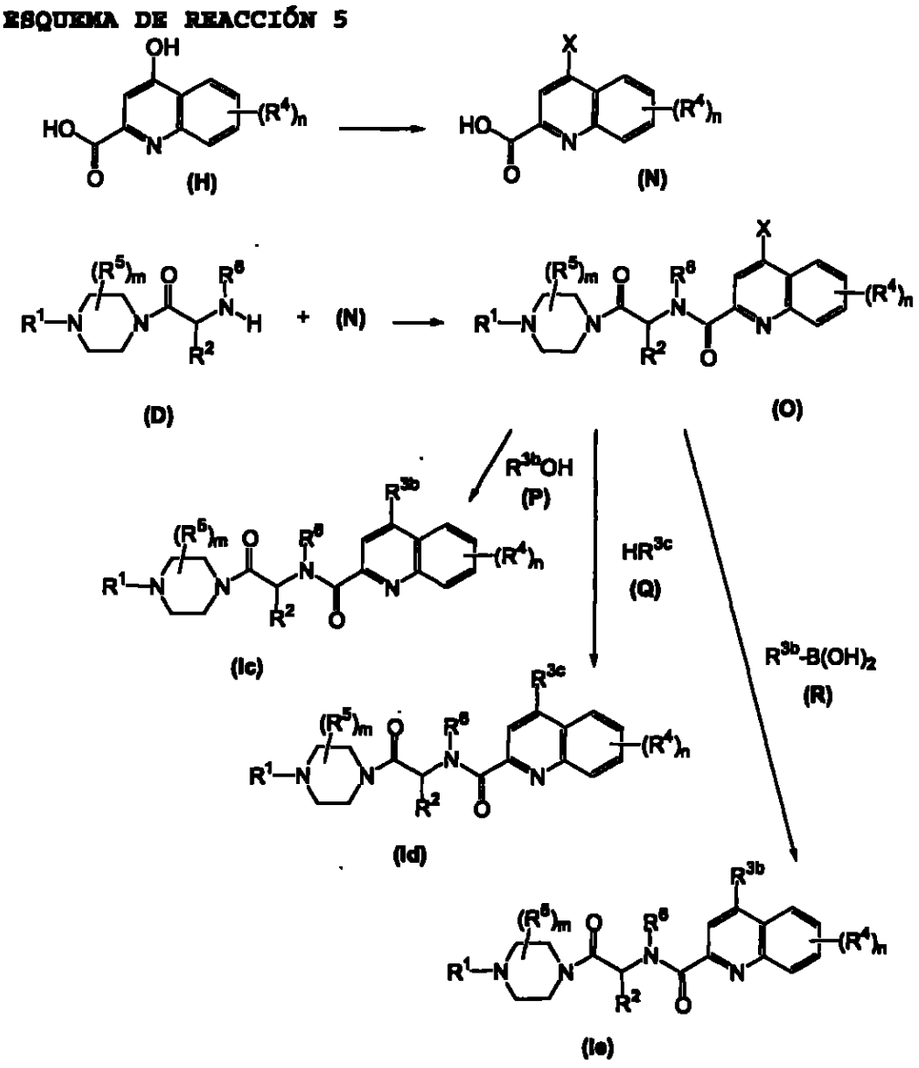
100°C. La mezcla de reacción se agita por un período de tiempo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 10 horas, preferiblemente por aproximadamente 30 minutos. Luego se aísla el compuesto de fórmula (Ib) de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales, tales como extracción orgánica y concentración.

Si se lo desea, pueden tratarse los compuestos de fórmula (Ib) bajo condiciones de hidrólisis convencionales para obtener la amina o el ácido libre.

E. Preparación de los compuestos de las fórmulas (Ic), (Id) y (Ie)

Los compuestos de las fórmulas (Ic), (Id) y (Ie) son compuestos de la invención y se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 5, donde m, n, R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 son como se los definió previamente en el Resumen de la Invención, X es halo, R^{1b} es arilo o aralquilo, y R^{3b} es heteroarilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 5



Los compuestos de las fórmulas (H) y (D) se preparan como se describe en la presente documentación, o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Los compuestos de las fórmulas (P), (Q) y (R) están disponibles comercialmente, por

ejemplo, en Aldrich Chemical Co., o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

En general, los compuestos de las fórmulas (Ic), (Id) y (Ie) se preparan tratando primero un compuesto de fórmula (H) con un agente helogenante, tal como pentacloruro de fósforo u oxicloruro de fósforo, bajo condiciones de halogenación convencionales. El compuesto de fórmula (N) se aísla de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales.

Luego se trata el compuesto de fórmula (N) con un compuesto de fórmula (D) bajo condiciones convencionales para la unión de péptidos, como se describe en la presente documentación, para obtener un compuesto de fórmula (O), que se aísla de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales.

Luego se trata el compuesto de fórmula (O) en un solvente aprótico polar, tal como DMSO, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, con un compuesto de fórmula (P). La mezcla de reacción resultante se calienta a una temperatura de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, preferiblemente a aproximadamente 60°C por un período de tiempo de entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 16 horas, preferiblemente por aproximadamente 16 horas. Luego se aísla el compuesto de

fórmula (Ic) de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales, tales como filtración y purificación por HPLC preparativa. Si se lo desea, puede tratarse el compuesto de fórmula (Ic) bajo condiciones de hidrólisis convencionales para obtener adicionalmente el ácido o la amina libre.

Como alternativa, se calienta una mezcla de un compuesto de fórmula (O) y un compuesto de fórmula (Q) en un solvente aprótico polar, tal como DMSO, a una temperatura de entre aproximadamente 80°C y 105°C, preferiblemente a aproximadamente 100°C, por un período de tiempo de entre aproximadamente 6 horas y 18 horas, preferiblemente por aproximadamente 18 horas. Luego se aísla el compuesto de fórmula (Id) de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales, tales como purificación por HPLC de fase inversa. Si se lo desea, puede hidrolizarse el compuesto de fórmula (Id) bajo condiciones de hidrólisis convencionales para obtener adicionalmente la amina o el ácido correspondiente.

Como alternativa, se trata un compuesto de fórmula (O) con un compuesto de fórmula (R) bajo condiciones convencionales para la unión de ácido borónico/paladio, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (Ie) correspondiente, que se aísla de la mezcla de reacción empleando procedimientos de aislamiento convencionales. Si

se lo desea, puede hidrolizarse el compuesto de fórmula (Ie) bajo condiciones de hidrólisis convencionales para obtener adicionalmente la amina o el ácido correspondiente.

Como alternativa, pueden usarse los compuestos de fórmula (Gb) en los Esquemas de Reacción anteriores, en lugar de los compuestos de fórmula (H).

Todos los compuestos de la invención preparados, que, como se describió previamente, pueden existir como formas de bases o ácidos libres, pueden convertirse en sales aceptables para el uso farmacéutico empleando un tratamiento con el ácido o la base orgánica o inorgánica apropiada. Las sales de los compuestos preparadas previamente pueden convertirse en la forma de base o ácido libre empleando procedimientos convencionales.

Se proporcionan las siguientes preparaciones y ejemplos para asistir en la práctica de la invención, y no debe interpretárselos como limitaciones del alcance de la invención.

PREPARACIÓN 1

Compuestos de fórmula (D)

A. A una solución de ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico y t-butil éster (24,4 g, 72,3 mmol) en tetrahidrofurano ("THF") (400 ml) y CH_2Cl_2 (100 ml) se agregó 1-hidroxibenzotriazol ("HOBT") (10,7 g, 79,5 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida ("EDCI") (15,3 g,

79,5 mmol). Después de 5 minutos, se agregó 1-etoxicarbonilpiperazina (11,7 ml, 79,5 mmol) y se agitó la reacción durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para obtener un aceite, que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, $HaHSO_4$ 1 M y solución salina. La capa orgánica se evaporó al vacío para obtener 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (40,7 g), como un aceite que se usó sin purificaciones adicionales. A la 4-etoxicarbonil-1-(1-(benciloxicarbonil)amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina en MeOH (100 ml) se agregó 10% de Pd/C (1 g) y se agitó la mezcla bajo 50 psi de H_2 durante la noche. La reacción se filtró y se fraccionó para obtener 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (25 g, 99%), y se usó sin purificaciones adicionales; NMR ($CDCl_3$) 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) ppm.

B. Se prepararon otros compuestos de fórmula (D) de forma similar.

4-etoxicarbonil-1-(aminometil)carbonilpiperazina;

4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-carboxipropil)carbonilpiperazina;

4-etoxicarbonil-2-metil-1-(aminometil)carbonilpiperazina;

4-etoxicarbonil-3-metil-1-(aminometil)carbonilpiperazina;

4-etoxicarbonil-1-(1-amino-5-((2-clorobenciloxi)carbonilamino)pentil)carbonilpiperazina;

4-etoxicarbonil-1-(1-amino-2-(benciloxicarbonil)etil)carbonilpiperazina;

4-etoxicarbonil-1-(1-amino-2-feniletil)carbonilpiperazina;

4-etoxicarbonil-1-(1-amino-2-metilpropil)carbonilpiperazina;

4-etoxicarbonil-1-(1-amino-2-carboxietil)carbonilpiperazina;

y

4-etoxicarbonil-1-(1,5-diaminopentil)carbonilpiperazina.

C. Como alternativa, se combinó ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico con t-butil éster (34 g, 100 mmol), EDCl (22 g, 110 mmol) y HOBT (15 g, 110 mmol) en 800 ml de CH_2Cl_2 con trietilamina (24 ml, 172 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos, luego se agregó 1-etoxicarbonilpiperazina (18 g, 120 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. La mezcla de reacción se lavó posteriormente con agua, $NaHSO_4$ 2N y solución salina, luego se concentró al vacío para obtener un aceite, que se purificó por cromatografía en columna instantánea en gel de sílice (acetato/hexano = 1/1) para obtener 4-etoxicarbonil-1-(1-(benciloxicarbonil)amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (40 g). Se disolvió la 4-etoxicarbonil-1-(1-(benciloxicarbonil)amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (40g) en

200 ml de MeOH, se agregaron 2 g de Pd/C (10%) y se hidrogenó a 50 psi por 1 hora. El procesamiento regular proporcionó 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (25 g).

PREPARACIÓN 2

Compuestos de fórmula (G)

A. A una solución de m-toluidina (20,0 g, 0,186 mol) en metanol (300 ml) se agregó acetilendicarboxilato de dimetilo (26,42 g, 0,186 mol) por goteo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 30 minutos. Se eliminó el solvente por evaporación y se agregó el residuo a difenil éter agitado (150 ml), que luego se precalentó a 250°C. Después de 30 minutos, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se recolectó el precipitado resultante y se lavó con éter de petróleo caliente (1,5 l) para obtener una mezcla (27,0 g) de 5-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina y 7-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina. La mezcla se disolvió en metanol en ebullición (1,3 l) y se mantuvo a temperatura ambiente por dos días para obtener (6,45 g, 16%) de 7-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina, NMR (DMSO-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) ppm.

B. De forma similar, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (G) adicionales:

8-metoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-amino-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-nitro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-carboximetilamino-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-cloro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-di(acetil)amino-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-acetilamino-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5,7-dicloro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-cloro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-nitro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-amino-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-benciloxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

4,7-dihidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-prop-1-oxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-carboximetoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-dietilaminoetoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-metoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-(2-(4-hidroxi-2-carboxipirrolidinil)etoxi)-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

8-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-dietilaminometil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-benciloxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

4,6-dihidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-carboximetoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-etoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-metoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-prop-2-oxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-fluoro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-trifluorometil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-hidroximetil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-ciano-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-nitro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-carboxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-trifluorometoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-trifluorometoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-acetil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-etoxicarbonil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-etil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-carboxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-aminocarbonil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6,7-dimetoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-cloro-7-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-fluoro-7-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-fluoro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-fluoro-7-cloro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-bromo-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6,7-dimetil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-metoxi-7-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-metoxi-7-cloro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6,7-dicloro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6,8-difluoro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6,7-difluoro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-dimetilamino-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-fluoro-6-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-metil-7-cloro-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-acetil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

6-metiltio-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

4,5-dihidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

7-etil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-hidroximetoxi-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina;

5-(3-etoxicarbonilpropoxi)-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina; y

5-(3-carboxipropoxi)-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina.

PREPARACIÓN 3

Compuestos de fórmula (H)

A. Se suspendió 7-metil-4-hidroxi-2-metoxicarbonilquinolina (6,45 g, 30,14 mmol) en MeOH (150 ml) y agua (100 ml), se agregó LiOH (3,08 g, 75,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se evaporó el metanol al vacío y se cristalizó el residuo agregando ácido clorhídrico 2 N. Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y se secó para obtener 7-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina (6,0 g, 98%), NMR (DMSO-d_6) 2,40 (s, 3), 6,68 (s, 1), 7,22 (d, 1), 7,68 (s, 1), 7,96 (d, 1).

B. Los siguientes compuestos de fórmula (H) se prepararon de forma similar:

8-metoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-amino-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-nitro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-carboximetilamino-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-cloro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-di(acetil)amino-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-acetilamino-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5,7-dicloro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-cloro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-nitro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-amino-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-benciloxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

4,7-dihidroxi-2-carboxiquinolina;

7-prop-1-oxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-carboximetoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-dietilaminoetoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-metoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-(2-(4-hidroxi-2-carboxipirrolidinil)etoxi)-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

8-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-dietilaminometil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

3-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-benciloxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

454
444

4,6-dihidroxi-2-carboxiquinolina;

6-carboximetoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-etoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina-6-metoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-prop-2-oxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-fluoro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-trifluorometil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-hidroximetil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-ciano-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-nitro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

2,6-dicarboxi-4-hidroxiquinolina;

7-trifluorometoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-trifluorometoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-acetil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-etoxicarbonil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-etil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

2,7-dicarboxi-4-hidroxiquinolina;

6-aminocarbonil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6,7-dimetoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-metil-7-cloro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-cloro-7-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-fluoro-7-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-fluoro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-fluoro-7-cloro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-bromo-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6,7-dimetil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-metoxi-7-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-metoxi-7-cloro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6,7-dicloro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6,8-difluoro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6, 7-difluoro-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-dimetilamino-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-fluoro-6-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-acetil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

6-metiltio-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

4,5-di hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-hidroximetoxi-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

7-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-metil-4-hidroxi-2-carboxiquinolina;

5-(3-etoxicarbonilpropoxi)-4-hidroxi-2-carboxiquinolina; y

5-(3-carboxipropoxi)-4-hidroxi-2-carboxiquinolina.

PREPARACIÓN 4

Compuestos de las fórmulas (Fb), (Ga) y (Gb)

A. A una solución de $SnCl_2 \cdot H_2O$ (140 g, 0,62 mol) en etanol (350 ml) se agregó una solución de 2,6-dicloro-3-nitrotolueno (25 g, 0,12 mol) en etanol (50 ml). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo por 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua (100 ml), se ajustó el pH en aproximadamente

pH 12 con una solución 1 N de NaOH y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener 2,6-dicloro-3-aminotolueno (21 g, 98%); NMR ($CDCl_3$) 2,42 (s, 3), 6,62 (d, 1), 7,14 (d, 1) ppm.

B. A una solución de 2,6-dicloro-3-aminotolueno (20,5 g, 0,11 mol) en metanol (300 ml) se agregó acetilendicarboxilato de dimetilo (15 ml, 0,12 mol) y se sometió la mezcla de reacción a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta obtener un sólido amarillo. Se calentó difenil éter (350 ml) a 230-240°C y se introdujo el sólido amarillo en él. Se mantuvo la temperatura a 230-240°C por 20 minutos, se enfrió la mezcla de reacción lentamente hasta temperatura ambiente y se diluyó con éter de petróleo (1 l). Se filtró el sólido y se lavó con acetato de etilo caliente para obtener un sólido marrón, 2-(metoxicarbonil)-4-oxo-6,8-dicloro-7-metilquinolina (28,5 g, 85%); NMR ($CDCl_3$) 2,62 (s, 3), 4,04 (s, 3), 7,02 (s, 1), 8,24 (s, 1) ppm.

C. Se suspendió 2-(metoxicarbonil)-4-oxo-6,8-dicloro-7-metilquinolina (28,5 g, 99,6 mmol) en metanol (1 l), y se agregó una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (20,5 g, 0,5 mol) en agua (200 ml) a la solución. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 0,5 horas. Se agregó Pd/C (5,8 g) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de

reacción resultante bajo 50 Psi de hidrógeno durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción, se concentró a presión reducida para eliminar el metanol, se diluyó con agua (300 ml) y se ajustó el pH entre pH 3 y pH 4 con HCl 2 N. Se recolectó el precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó para obtener un sólido blanco, 2-carboxi-4-oxo-7-metilquinolina (20 g, 90%); NMR (DMSO-d_6) 2,40 (s, 3), 6,60 (s, 1), 7,20 (d, 1), 7,68 (s, 1), 7,96 (d, 1) ppm.

D. Como alternativa, a una solución de 4-cloro-3-metil anilina (20,0 g, 0,141 mol) en MeOH (400 ml) se agregó acetilendicarboxilato de dimetilo (21,07 g, 0,148 mol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se eliminó el solvente por evaporación y se agregó el residuo a difenil éter agitado (300 ml), que había sido precalentado a 250°C. Después de 30 minutos, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se recolectó el precipitado resultante y se lavó con 1 l de éter de petróleo caliente para obtener una mezcla (29,0 g) de 2-metoxicarbonil-6-cloro-7-metil-4-oxoquinolina y 2-metoxicarbonil-6-cloro-5-metil-4-oxoquinolina como un sólido gris. La mezcla se disolvió en metanol en ebullición (1 l) y se filtró caliente. Los sólidos recolectados se sometieron a ebullición en 1,2 l de metanol y se filtraron calientes para obtener (6,45 g, 16%) de 2-metoxicarbonil-6-cloro-7-metil-4-

oxoquinolina: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 2,41 (s, 3), 3,92 (s, 3), 6,58 (s, 1), 7,86 (s, 1), 7,96 (s, 1) ppm.

E. Se suspendió 2-metoxicarbonil-6-cloro-7-metil-4-oxoquinolina (7,00 g, 28,00 mmol) en 300 ml de MeOH y 100 ml de agua. Se agregó hidróxido de litio (3,40 g, 90 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente por 2 horas. Se evaporó el metanol al vacío y se cristalizó el producto agregando ácido clorhídrico 2 N. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó para obtener 5,9 g (88%) de 2-carboxi-6-cloro-7-metil-4-oxoquinolina: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 2,40 (s, 3), 6,60 (s, 1), 7,84 (s, 1), 7,98 (s, 1) ppm.

PREPARACIÓN 5

Compuestos de las fórmulas (K) y (L)

A. Se disolvió 2-carboxi-4-hidroxiquinolina (5 g, 1,0 eq) en 50 ml de DMF. Se agregó carbonato de cesio (20 g, 2,3 eq) a la solución y se calentó la mezcla de reacción resultante a 50°C por 20 minutos. Se agregó bromuro de bencilo (10g, 2,1 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C por 1 hora. Luego se vertió la mezcla de reacción en 500 ml de agua helada, se recolectó el precipitado por filtración y se secó al vacío para obtener 2-benciloxicarbonil-4-benciloxiquinolina (9,1 g). Se disolvió la 2-benciloxicarbonil-4-benciloxiquinolina (9,0 g) en 50 ml de THF, se agregó una solución 2 N de LiOH (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente por

2 horas. Luego se eliminó el solvente al vacío y se acidificó el residuo agregando $NaHSO_4$ 2 N hasta pH 3-4. Se recolectó el precipitado blanco para obtener 2-carboxi-4-benciloxiquinolina (7,2 g), que se usó sin purificaciones adicionales.

B. Se prepararon otros compuestos de fórmula (K) y (L) de forma similar.

PREPARACIÓN 6

Compuestos de fórmula (M)

A. A una suspensión de 2-carboxi-6-cloro-7-metil-4-oxoquinolina (7,5 g, 31,69 mmol) en diclorometano: DMF (350 ml, 2,5:1) se agregó HOBT (5,13 g, 38 mmol) y EDCl (7,25 g, 38 mmol), y se agitó la mezcla de reacción por 10 minutos. Se agregó una solución de 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (10,8 g, 31,64 mmol) en 50 ml de diclorometano. Se agitó la reacción a temperatura ambiente por 6 horas. Se evaporó el solvente al vacío y se particionó el residuo entre acetato de etilo y agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y solución salina, y se concentró para obtener una espuma blanquecina, que se purificó por cromatografía instantánea (2% de metanol en diclorometano) para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-

dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-hidroxiquinolina como una espuma blanca, (14,4 g, 80%).

B. Se prepararon otros compuestos de fórmula (M) de forma similar.

C. Como alternativa, se combinó 2-carboxi-4-hidroxioxoquinolina (640 mg, 3,2 mmol), EDCl (674 mg, 3,5 mmol) y HOBT (525 mg, 3,5 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 con trietilamina (0,67 ml, 4,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos, luego se agregó 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)-carbonilpiperazina (1,1 g, 3,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, $NaHSO_4$ 2 N y solución salina, luego se concentró al vacío para obtener un aceite, que se purificó por cromatografía en columna instantánea en gel de sílice para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-hidroxiquinolina (1,28 g).

D. Como alternativa, a una solución de 2-carboxi-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxiquinolina (1,0 g ,4,14 mmol) en DMF (50 ml) se agregó diisopropiletil amina (3,0 eq., 2,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agregó EDCl (1,2 eq., 969 mg) y HOBT (1,1 eq., 628 mg), a lo que siguió la adición de 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(1,1-

dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (1,493 g, 1,05 eq.) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el solvente, DMF, al vacío, para obtener un producto en bruto, que se disolvió en acetato de etilo. Se lavó con $NaHCO_3$ saturado, $NaHSO_4$ 1 M y solución salina. Se evaporó la capa orgánica. Una cromatografía en columna instantánea con 1%-3% de MeOH en CH_2Cl_2 proporcionó el producto de unión, 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxiquinolina en ácido acético, (2,01 g).

PREPARACIÓN 7

Compuestos de fórmula (N)

A. A 20 ml de $POCl_3$ se agregó 2-carboxi-7-metil-4-hidroxiquinolina (2,5 g, 12,3 mmol) y PCl_5 (11,5 g, 55 mmol). Se calentó la mezcla a 130°C por 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se la vertió en hielo. Se neutralizó la solución con NaOH sólido y se ajustó el pH en 11 con KOH sólido. Se filtró el precipitado pardo, se formó una masa en 250 ml agua y se ajustó el pH en 2 con HCl concentrado. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener 2-carboxi-7-metil-4-cloroquinolina (1,34 g, 50%).

B. se prepararon otros compuestos de fórmula (N) De forma similar:

PREPARACIÓN 8

Compuestos de fórmula (O)

A. Se combinó una solución de 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(metoxicarbonil)propil)-carbonilpiperazina (0,97 g, 3,23 mmol), 4-cloro-2-carboxiquinolina (0,67 g, 3,23 mmol), EDCl (0,68 g, 3,55 mmol) y HOBT (0,48 g, 3,55 mmol) en 30 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se concentró la capa orgánica para obtener un aceite oscuro (0,87 g), que se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice con 2:1 acetato de etilo-hexanos para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(metoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-cloroquinolina, (0,46 g).

B. Se disolvió una solución de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(metoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-cloroquinolina (0,15 g, 0,313 mmol) en 5 ml de THF y se agregó LiOH (0,25 M, 1,9 ml, 0,47 mmol). Se agitó la reacción por 2 horas. La reacción se concentró hasta obtener un aceite, se acidificó con HCl al 10%, se extrajo en acetato de etilo y se concentró para proporcionar 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-cloroquinolina pura (167 mg):

^{1}H NMR 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) ppm.

C. Como alternativa, a una solución de 2-carboxi-7-metil-4-cloroquinolina (1,3 g, 5,9 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se agregó N-metilmorfolina (1,7 ml, 14,7 mmol), seguida por cloroformato de iso-butilo (0,84 ml, 6,45 mmol). Se agitó la reacción por 0,5 horas, luego se agregó 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (2,0 g, 5,9 mmol) y se entibió la reacción a temperatura ambiente. El procesamiento acuoso proporcionó un producto en bruto. Se purificó la muestra por cromatografía instantánea en gel de sílice (3:2 acetato de etilo: hexanos) para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-4-cloroquinolina (0,95 g, 30%).

D. Se prepararon otros compuestos de fórmula (O) de forma similar:

EJEMPLO 1

Compuestos de fórmula (Ia)

A. Se combinó 2-carboxi-4-benciloxiquinolina (800 mg, 1,0 eq), EDCl (680 mg, 1,1 eq) y HOBT (520 mg, 1,1 eq) en 25 ml de cloruro de metileno con trietilamina (1,0 ml, 3,2 eq). La

mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos y luego se agregó 4-etoxicarbonil-1-(1-amino-3-(benciloxicarbonil)propil)carbonilpiperazina (1,0 g, 1,25 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se lavó posteriormente con agua, $NaHSO_4$ 2 N y solución salina, luego se concentró al vacío para obtener un aceite, que se purificó por cromatografía en columna instantánea en gel de sílice para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-benciloxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina (1,6 g). Luego se disolvieron 50 mg de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-benci[oxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina en 2 ml de MeOH y se agregó 1 ml de agua e hidróxido de litio (10 mg), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente por 2 horas. El procesamiento convencional proporcionó 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina (30 mg).

B. Los siguientes compuestos de fórmula (Ia) se prepararon de forma similar:

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-benciloxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-benciloxi-8-metoxiquinolina; y

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxi-8-metoxiquinolina.

EJEMPLO 2

Compuestos de fórmula (Ib)

A. Se agregó α-bromofenilacetato de metilo (0,22 g, 1 mmol) a una solución de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]-aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-hidroxiquinolina (0,42 g, 0,74 mmol) y carbonato cesio (0,48 g, 1,48 mmol) en 10 ml CH_3CN/DMF (4:1), y se agitó a 40°C por 30 minutos. Se filtró la mezcla de reacción, se evaporó, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, solución salina y se concentró para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-(1-fenil-1-metoxicarbonil)metoxiquinolina como un aceite rojizo (0,55 g). Se llevó el material en bruto hasta el siguiente paso.

B. Se saponificó una solución de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-(1-fenil-1-metoxicarbonil)metoxiquinolina (0,55 g) en MeOH (5 ml) por medio de una reacción con LiOH (3ml, 0,25 M)

durante 40 minutos. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo por HPLC preparativa para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina como dos diastereómeros puris, (A) y (B), bajo la forma de sólidos blancos (A 180 mg, B 190 mg): ^{1}H NMR de B (DMSO-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) ppm.

C. Se agitó una solución de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina (190 mg, 0,23 mmol) en 50% de TFA-diclorometano (6 ml) a temperatura ambiente por 1 hora. Se evaporó el solvente y se purificó por HPLC preparativa para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético, bajo la forma de un sólido blanco (116 mg, 66%) como una sal de TFA: ^{1}H NMR (DMSO-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) ppm.

D. Como alternativa, se combinó 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-hidroxiquinolina (100 mg, 1,0 eq) y carbonato de cesio (190 mg, 3,0 eq.) en 5 ml de DMF, y se agregó acetato de α-bromofenilo (66 mg, 1,5 e q). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C por 1 hora. Luego se vertió la mezcla en 50 ml de agua helada, se extrajo dos veces con 50ml de acetato de etilo y se lavó la fase orgánica tres veces con 30 ml agua, y luego con solución salina. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (acetato/hexano = 1/1) para proporcionar 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]-aminocarbonil-4-(1-fenil-1-metoxicarbonil)metoxiquinolina (120 mg), que se disolvió en 2 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos y luego se concentró al vacío. El aceite residual se disolvió en 30 ml de acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y solución salina, y se secó al vacío para obtener 90 mg. Se agregó la 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-metoxicarbonil)metoxiquinolina (60 mg) en 3 ml de MeOH a una

solución de 15 mg (3 eq.) de LiOH en 2 ml de agua. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, luego se eliminó el solvente de MeOH al vacío. Se ajustó el pH en pH 3-4 con $NaHSO_2$ 2 N y se extrajo dos veces con 20 ml de acetato para obtener un sólido blanco, la 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina (40 mg).

E. Los siguientes compuestos de fórmula (Ib) se prepararon de forma similar:

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-cloro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-naft-1-il-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(2-fluoro)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(1-etoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(5-metilisoxaxol-3-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-metiltiazol-4-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-metoxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-etoxicarbonil-1-cloro)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6,8-difluoro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-cloro-6-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-tien-3-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-7-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metoxiquinolina;

2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-7-metil-4-(2-metiltiazol-4-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(4-cloro)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(3-metoxi)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-dimetilamino-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-metoxicarbonilpropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(furan-2-ilcarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(metoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletilaminocarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(fenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina; y

2-[1S-(4-(fenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético.

E. Como alternativa, se combinó 2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-hidroxiquinolina (100 mg, 1,0 eq) y carbonato de cesio (300 mg, 2,5 eq) en 10 ml de DMF. Se agregó 4-(bromometil)benzoato de metilo (65 mg, 1,1 eq) a la solución y se agitó la mezcla resultante a 50°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml de agua helada, se extrajo dos veces con 100 ml de acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica tres veces con 100 ml agua, a lo que siguió un lavado con solución salina. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea para proporcionar 2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(4-metoxicarbonil)benciloxiquinolina (107 mg). A una solución de 2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(4-metoxicarbonil)benciloxiquinolina (78 mg) en 4 ml de THF se agregó una solución de 16 mg de LiOH en 3 ml de agua. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, a lo que siguió un procesamiento convencional para obtener 65 mg de 2-[(4-

(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carboni[metil]aminocarbonil-4-(4-carboxi)benciloxiquinolina.

F. Los siguientes compuestos de fórmula (Ib) se prepararon de forma similar:

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(3-metoxicarbonil)benciloxiquinolina; y

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(3-carboxi)benciloxiquinolina.

G. Como alternativa, a una suspensión de NaH (53,0 mg, 2,20 mmol) y DMF (8 ml) se agregó una solución de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxiquinolina (500 mg, 0,88 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agregó una solución de α-bromofenilacetato de metilo (4 eq., 831 mg) en DMF (3 ml) por goteo y se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante la noche. El solvente, DMF, se evaporó al vacío. Se trató el residuo con acetato de etilo, se lavó con agua (2X) y solución salina, se evaporó y se efectuó una cromatografía en columna instantánea con 1-2% de MeOH en DCM para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-

4-(1-metoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina (324 mg). Luego se trató la 2-[1S-(4-(Etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-(1-metoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina (324 mg, 0,45 mmol) con TFA: DCM (1:1, 1,8 ml) a temperatura ambiente por 4 horas. La evaporación, la dilución con DCM y la evaporación repetida proporcionaron un producto en bruto. Una cromatografía en columna instantánea con acetato de etilo al 100% y 3-5% de MeOH (con 0,1% de ácido acético) en acetato de etilo proporcionó 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-(1-metoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina en ácido acético; (233 mg): NMR (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) ppm.

H. Se agregó 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-(1-metoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina (154 mg, 0,233 mmol) a una mezcla de THF: H_2O, 3:1, 6,0 ml) y LiOH (4 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 1,5 horas. Se ajustó el valor del pH en 3,0 con una solución 1 N de HCl, a lo que siguió una extracción con acetato de etilo y la evaporación del solvente para proporcionar un producto en

bruto. La cromatografía en columna instantánea con acetato de etilo al 100% y 5-10% de MeOH (con 0,1% de AcOH) en acetato de etilo proporcionó 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido acético (30 mg): NMR (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) ppm.

EJEMPLO 3

Compuestos de las fórmulas (Ic), (Id) y (Ie)

A. A una mezcla de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-4-cloroquinolina (475 mg, 0,87 mmol) y $CSCO_3$ (1,13 g, 4 mmol) en 20 ml de DMSO se agregó 3-hidroxibenzoato de metilo (160 mg, 1 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante la noche. La reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-4-(3-metoxicarbonil)-fenoxiquinolina (200 mg, 35%).

B. Se disolvió 2-[1S-(4-(Etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-4-(3-

metoxicarbonil)fenoxiquinolina (200 mg, 0,3 mmol) en una mezcla de cloruro de metileno y ácido trifluoroacético (5 ml, mezcla 4:1), y se agitó por 3 horas. La solución se evaporó hasta obtener un aceite y se disolvió en MeOH (10 ml). Se agregó hidróxido de litio (3 ml, 0,25 M) y se agitó la solución durante la noche. La reacción se evaporó, se ajustó el pH en <7 con TFA y se purificó por HPLC preparativa para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(3-carboxi)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético, (25 mg, 15%). ^{1}H NMR: (DMSO-d_6) 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,), 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) ppm.

C. Los siguientes compuestos de fórmula (Ic) se prepararon de forma similar:

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-amino-5-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(4-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-carboximetil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-(1-amino-1-carboxi)metil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-(2-amino-2-carboxi)etil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-metil-5-carboxi)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(5-carboxi-2-dietilaminometil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-tetrazol-5-il)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol; y

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-trifluorometilsulfonilamino)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético.

D. Se mezcló una solución de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(metoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-cloroquinolina (0,15 g, 0,313 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,15 mmol) en 3 ml de DMSO, y se calentó a 100°C por 18 horas. La reacción se purificó por HPLC de fase inversa. Se disolvió el producto en una solución 0,25 M de LiOH y se agitó por 6 horas. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)quinolina en ácido trifluoroacético, para formar un compuesto de fórmula (Id).

E. Se prepararon otros compuestos de fórmula (Id) de forma similar.

F. Se combinó una solución de 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-7-metil-4-bromoquinolina (10 mg, 0,17 mmol), ácido 3-carboxifenilborónico (0,26 mmol), $Pd(PPh_3)$ (40 mg), y carbonato de sodio 2 M (217 µL) en 10 ml de tolueno-etanol, y se calentó a 80°C durante la noche. La reacción se purificó por HPLC de fase inversa. El producto se disolvió en 10 ml de una solución 1/1 de TFA-cloruro de metileno y se agitó por 2 horas. El producto se concentró al vacío para obtener 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-

carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-carboxi)fenilquinolina en ácido trifluoroacético.

G. Se prepararon otros compuestos de fórmula (Ie) de forma similar.

EJEMPLO 4

Estudios de unión a receptores

Se evaluó la capacidad de los compuestos de la invención de unirse al receptor de difosfato de adenosina ("ADP") plaquetario usando plaquetas humanas lavadas y plaquetas de rata lavadas en ensayos de desplazamiento.

Métodos:

Se adquirieron concentrados de plaquetas de un día de edad en un banco de sangre local. Se centrifugaron los concentrados de plaquetas a 680 G por 10 minutos, y los precipitados resultantes se suspendieron nuevamente en amortiguador modificado de Tyrode (NaCl 135 mM, KCl 3,6 ml, $MgCl_2$ 1,8 mM, HEPES 9 mM, 0,18 mg/ml de BSA, glucosa 4,5 mM, pH 6,6) suplementado con 2% de citrato ácido de dextrosa (ACID). Esta suspensión de plaquetas se centrifugó a 680 G por 10 minutos, y se suspendió nuevamente el precipitado final en un amortiguador aglutinante de plaquetas (amortiguador Tris 20 mM, pH 7,5, NaCl 140 mM, KCl 4 mM, $MgCl_2$ 2 mM, EDTA 1 mM, 0,1% de BSA, glucosa 5 mM, 2 µg/ml de aprotinina y 2 µg/ml de leupeptina).

Se aislaron paquetas de sangre completa de rata como se describió en el Ejemplo 13, y el precipitado final se suspendió nuevamente en amortiguador aglutinante de plaquetas. Se normalizó la cantidad de plaquetas para las uniones a plaquetas de rata (5 x 10^6 por cavidad) respecto de la cantidad de plaquetas para las uniones a plaquetas humanas (4-6 x 10^6 por cavidad).

Las reacciones de unión se iniciaron mezclando [^{33}p]-2-metiltio-ADP (0,3-0,5 nM) y los compuestos de prueba, y se lavaron plaquetas en placas de 96 cavidades. Se mantuvieron las reacciones a temperatura ambiente por 60 minutos con agitación constante, y se las detuvo por filtración rápida en placas de filtro de fibra de vidrio de 96 cavidades (GFC), a lo que siguieron 5 lavados con amortiguador Tris helado 50 mM (pH 7,5). Se midió la cantidad de [^{33}P]-2-metiltio-ADP unido a los filtros por conteo de centelleo. Se determinó la unión no específica en presencia de 2-metiltio-ADP sin marcar 10 µM. Se efectuaron estudios de competición usando una única concentración de [^{33}P]-2-metiltio-ADP (0,3 nM) y variando las concentraciones de los compuestos de prueba.

Resultados:

Cuando se los evaluó en este ensayo, los compuestos de la invención demostraron su capacidad de inhibir la unión

del [^{33}P]-2-metiltio-ADP al receptor de ADP plaquetario humano y al receptor de ADP plaquetario de rata.

EJEMPLO 5

Estudios de agregación inducida por ADP in vitro

Se evaluaron los compuestos de la invención como antagonistas funcionales del receptor de ADP plaquetario, usando plaquetas humanas y de rata lavadas.

Métodos:

Se recolectó sangre venosa humana a partir de voluntarios saludables no tratados con drogas, en 1/6 de volumen de ácido/citrato/dextrosa al 3,2%. Se recolectó sangre completa de ratas anestesiadas con Nembutal a partir de la aorta abdominal, en 1/10 de volumen de ácido/citrato/dextrosa al 3,8%. Se preparó plasma rico en plaquetas (PRP) efectuando una centrifugación a 800 G por 3-4 intervalos sucesivos de 1,5 minutos, y luego se eliminó el PRP después de cada centrifugación. Como alternativa, se procesaron algunos preparados de PRP centrifugando a 100 G por 15 minutos. Se prepararon plaquetas lavadas a partir de los PRP por centrifugación a 680 G por 15 minutos, y el precipitado de plaquetas se suspendió nuevamente en amortiguador de Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, $NaHCO_2$ 12 mM, NaH_2PO 0,42 mM, $MgCl_2$ 1 mM, $CaCl_2$ 2 mM, 0,35% de BSA, glucosa 5,5 mM, HEPES 5 mM, pH 7,35, suplido con una solución f.c. de ACD al 10%. Se lavaron las plaquetas un

total de dos veces bajo estas condiciones ácidas, y se recolectaron los precipitados de plaquetas por centrifugación a 680 G durante 15 minutos a temperatura ambiente. El precipitado final de plaquetas se suspendió nuevamente a razón de 2 X 10^8 plaquetas/ml en un amortiguador de Tyrode que contenía 0,02 unidades/ml de apirasa. Se mantuvo esta suspensión de plaquetas a 37°C por al menos 30 minutos antes de los estudios.

Se midió la inhibición de la agregación inducida por ADP a 37°C en un agregómetro de 4 canales. Se agitó la suspensión de plaquetas (0,5 ml) a 1200 rpm. Se agregó fibrinógeno humano (400 µg) en el tiempo cero por 1 minuto, a lo que siguió una pre-incubación por 2 minutos en presencia o ausencia de antagonista. Se indujo la agregación plaquetaria con la adición de ADP 10 ó 31,6 µM (respuesta submáxima) en plaquetas humanas, o ADP 3 ó 10 µM (respuesta submáxima) en rata, y se monitoreó por 5 minutos. Se cuantificó la agregación inducida por ADP midiendo el incremento en la transmisión de la luz (% de T), en comparación con el control con amortiguador de Tyrode. Se determinaron los valores de IC_{50} usando la ecuación de 4 parámetros.

Resultados:

Cuando se los evaluó en este ensayo, los compuestos de la invención demostraron la capacidad de inhibir la

agregación plaquetaria inducida por ADP in vitro en plaquetas lavadas de seres humanos y ratas.

EJEMPLO 6

Ensayo de eficacia

Se evaluó la inhibición de la formación de trombos por parte de los compuestos de la invención en el modelo de anastomosis arteriovenosa (A-V).

Métodos:

Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley macho (350-400 g, 10-18 por grupo) con Nembutal (65 mg/kg, i.p). Se canularon la arteria carótida izquierda y la vena yugular derecha cada una con un trozo de tubo PE-50 (8 cm, siliconado). Cincuenta minutos después de la anestesia, se conectaron los catéteres arteriales y venosos (anastomosis A-V) con un trozo de tubo de anastomosis (Tygon S-50-HL, 6 cm) que contenía un hilo de seda (sutura de seda 6-0, 10 cm) recubierto con colágeno (Norm, 100 ng/ml). Se dejó que a sangre fluyera a través de la anastomosis AN por 10 minutos. Se midió la cantidad de trombos depositados en el hilo de seda como peso seco (24 horas a temperatura ambiente). Se inyectó un compuesto de la invención (1, 3 y 10 mg/kg) (como la forma de sal apropiada) o vehículo (15% DMSO en solución salina, 1 ml/kg) a través del catéter en la vena yugular, 5 minutos antes de la anastomosis AN. Se tomaron muestras de sangre (1 ml) inmediatamente antes de la dosificación y al final de la

anastomosis AN para medir la agregación plaquetaria ex vivo y los niveles del compuesto de la invención en plasma.

Resultados:

Cuando se los evaluó en este ensayo, los compuestos de la invención demostraron la capacidad de inhibir la agregación plaquetaria y la formación de trombos de una forma dependiente de la dosis en el modelo de anastomosis AN de rata. La inhibición de la agregación plaquetaria y la formación de trombos también fueron paralelas en relación a los cambios en las concentraciones de drogas en plasma. Por consiguiente, la inhibición de trombos se correlaciona con la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el compuesto de la invención.

EJEMPLO 7

Este ejemplo ilustra la preparación de composiciones farmacéuticas representativas para administración oral que contienen un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico:

A. Ingredientes % p/p.

Compuesto de la invención 20,0%

Lactosa 79,5%

Estearato de magnesio 0,5%

Los ingredientes anteriores se mezclan y se introducen en cápsulas de gelatina de cáscara dura que contienen 100 mg

cada una, donde una cápsula podría proporcionar una dosificación diaria total.

B. Ingredientes % p/p.

Compuesto de la invención 20,0%

Estearato de magnesio 0,9%

Almidón 8,6%

Lactosa 69,6%

PVP (polivinilpirrolidina) 0,9%

Se combinan los ingredientes anteriores, con la excepción del estearato de magnesio, y se granula usando agua como líquido de granulación. Se seca la formulación, se mezcla con el estearato de magnesio y se le da la forma de tabletas con una máquina preparadora de tabletas apropiada.

C. Ingredientes

Compuesto de la invención 0,1 g

Propilenglicol 20,0 g

Polietilenglicol 400 20,0 g

Polisorbato 80 1,0 g

Agua q.s. 100 ml

Se disuelve el compuesto de la invención en propilenglicol, polietilenglicol 400 y polisorbato 80. Luego se agrega una cantidad suficiente de agua con agitación para proporcionar 100 ml de una solución, que luego se filtra y se coloca en botellas.

D. Ingredientes % p/p.

Compuesto de la invención 20,0%

Aceite de maní 78,0%

Span 60 2,0%

Se funden los ingredientes anteriores, se los mezcla y se los coloca en cápsulas elásticas blandas.

E. Ingredientes % p/p.

Compuesto de la invención 1,0%

Metil o carboximetil celulosa 2,0%

Solución salina al 0,9% q.s. 100 ml

Se disuelve el compuesto de la invención en la solución de celulosa/solución salina, se lo filtra y se lo coloca en botellas para usarlo.

EJEMPLO 8

Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación farmacéutica representativa para administración parenteral que contiene un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico:

Ingredientes

Compuesto de la invención 0,02 g

Propilenglicol 20,0 g

Polietilenglicol 400 20,0 g

Polisorbato 80 1,0 g

Solución salina al 0,9% q.s. 100 ml

Se disuelve el compuesto de la invención en propilenglicol, polietilenglicol 400 y polisorbato 80. Luego

se agrega una cantidad suficiente de solución salina al 0,9% con agitación para proporcionar 100 ml de una solución IV, que se filtra a través de una membrana de filtro de 0,2 m y se envasa bajo condiciones de esterilidad.

EJEMPLO 9

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa bajo la forma de un supositorio que contiene un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico:

Ingredientes	% p/p.
Compuesto de la invención	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	24,5%

Los ingredientes se funden unos con otros, se los mezcla en un baño de vapor y se los vierte en moldes que contienen un peso total de 2,5 g.

EJEMPLO 10

Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación farmacéutica representativa para insuflación que contiene un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico:

Ingredientes	% p/p.
Compuesto de la invención micronizado	1,0%
Lactosa micronizada	99,0%

Se muelen los ingredientes, se los mezcla y se los envasa en un insuflador equipado con una bomba de dosificación.

EJEMPLO 11

Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación farmacéutica representativa en forma nebulizada que contiene un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico:

Ingredientes	% p/p.
Compuesto de la invención	0,005%
Agua	89,995%
Etanol	10,000%

Se disuelve el compuesto de la invención en etanol y se lo mezcla agua. Luego se envasa la formulación en un nebulizador equipado con una bomba de dosificación.

EJEMPLO 12

Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación farmacéutica representativa en forma de aerosol que contiene un compuesto de la invención, o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico:

Ingredientes	% p/p.
Compuesto de la invención	0,10%
Propelente 11/12	98,90%
Ácido oleico	1,00%

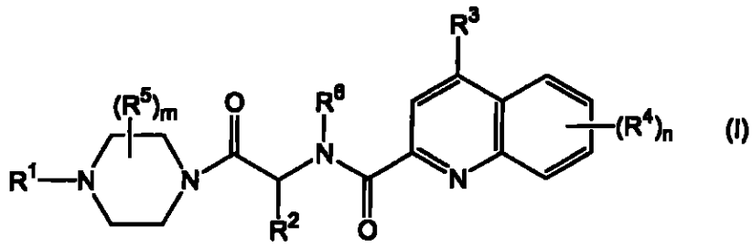
Se dispersa el compuesto de la invención en el ácido oleico y los propelentes. Luego se vierte la mezcla resultante en un recipiente de aerosol equipado con una válvula de dosificación.

Si bien se ha descripto la presente invención con referencia a realizaciones específicas de ésta, aquellos entrenados en la técnica deberán comprender que pueden efectuarse varios cambios y pueden sustituirse equivalentes sin apartarse del espíritu y el alcance verdadero de la invención. Además, pueden efectuarse muchas modificaciones para adaptarla a una situación, un material, una composición de materia, un proceso, uno o más pasos de un proceso en particular, al objetivo, el espíritu y el alcance de la presente invención. Todas estas modificaciones quedan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

490
480

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a fórmula (I):



(I)

donde:

m y n son independientemente entre 1 y 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, ariloxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilsulfonilalquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilsulfonilaminoalquilo, carboxialquiltioalquilo, alcoxicarbonilalquiltioalquilo, carboxialquilo, (carboxi)(hidroxi)alquilo, carboxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, carboxialcoxicarbonilalquilo,

alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aralcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilaminocarbonilalquilo, (alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, (carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, o heterociclilalquilo;

R^3 es arilo o ariloxilo, cada uno sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

o R^3 es aralquilo o aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralquilo o aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), y donde el radical arilo en el sustituyente de aralquilo o aralcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-$

$N(R^7)C(O)R^1$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo;

como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica;

o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno o alquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en carboxilo o alcoxicarbonilo;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halo, o haloalquilo;

R^5 es hidrógeno; y

R^6 es hidrógeno.

4. El compuesto de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE es 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-carboxi)fenilquinolina en ácido trifluoroacético.

5. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es ariloxilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es ariloxilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, tetrazolilo, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halo, o haloalquilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

7. El compuesto de la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil}aminocarbonil-4-(3-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-amino-5-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(4-carboxi)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-carboximetil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-(1-amino-1-carboxi)metil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-(2-amino-2-carboxi)etil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-metil-5-carboxi)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(5-carboxi-2-dietilaminometil)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-tetrazol-5-il)fenoxiquinolina en 2,2,2-trifluoro-1,1-etandiol;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(3-trifluorometilsulfonilamino)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético; y

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(3-carboxi)fenoxiquinolina en ácido trifluoroacético.

8. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralquilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), y donde el radical arilo en el sustituyente de aralquilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo,

alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralquilo no está opcionalmente sustituido, y donde el radical arilo en el sustituyente de aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralcoxilo, donde el radical arilo en el sustituyente de aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, y $-R^8-N(R^7)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, o haloalquilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

11. El compuesto de la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-benciloxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina;

2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-benciloxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-benciloxi-8-metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxi-8-metoxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(4-metoxicarbonil)benciloxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(4-carboxi)benciloxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(3-metoxicarbonil)benciloxiquinolina;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-4-(3-carboxi)benciloxiquinolina;

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina; y

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-benciloxiquinolina.

12. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralcoxilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, y donde el radical arilo en el sustituyente de aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo,

dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo.

13. El compuesto de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralcoxilo está sustituido por $-R^8-C(O)OR^7$, y donde el radical arilo en el sustituyente de aralcoxilo está

opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y $-R^8-OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

14. El compuesto de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-metoxicarbonil)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-metoxicarbonil)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-cloro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-naft-1-il-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-(1-metoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina en ácido acético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-8-fluoro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido acético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(2-fluoro)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-4-(1-etoxicarbonil-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonilmetil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(4-cloro)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboxi-1-(3-metoxi)fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6,8-difluoro-4-(1-carboxi-1-fenil)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-dimetilamino-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-cloro-6-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-cloro-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-metoxicarbonilpropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(metoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(1,1-dimetiletilaminocarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(furan-2-ilcarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

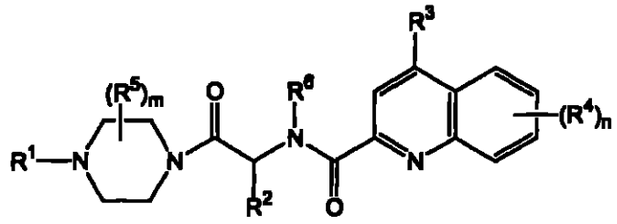
2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina;

2-[1S-(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(fenil)piperazin-1-il)carbonil-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)propil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina; y

2-[1S-(4-(fenil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-fluoro-7-metil-4-(1-fenil-1-carboxi)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético.

15. Una composición farmacéutica útil para tratar un mamífero que tiene un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica, CARACTERIZADO PORQUE comprende un excipiente aceptable para el uso farmacéutico y un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde:

m y n son independientemente entre 1 y 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, ariloxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilsulfonilalquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilsulfonilaminoalquilo, carboxialquiltioalquilo, alcoxicarbonilalquiltioalquilo,

carboxialquilo, (carboxi)(hidroxi)alquilo, carboxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, carboxialcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aralcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilaminocarbonilalquilo, (alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, (carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, o heterociclilalquilo;

R^3 es arilo o ariloxilo, cada uno sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

o R^3 es aralquilo o aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralquilo o aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), y donde el radical arilo en el sustituyente de aralquilo o aralcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

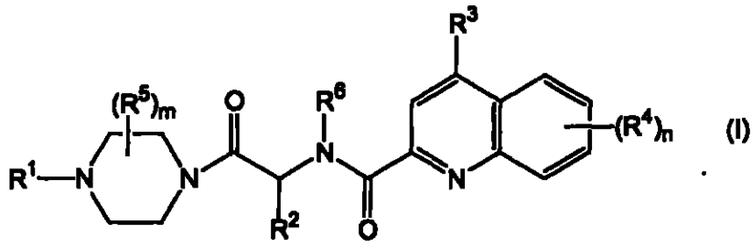
R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo;
como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica;
o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

16. Un método para tratar un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a un mamífero que tiene un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica una cantidad efectiva para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde:
m y n son independientemente entre 1 y 4;
R^1 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, ariloxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilsulfonilalquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilsulfonilaminoalquilo, carboxialquiltioalquilo, alcoxicarbonilalquiltioalquilo, carboxialquilo, (carboxi)(hidroxi)alquilo, carboxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, carboxialcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aralcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilaminocarbonilalquilo, (alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, (carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, o heterociclilalquilo;

R^3 es arilo o ariloxilo, cada uno sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8C(O)R^7$, $-R^8-N(R)_2$, $-R^8-N(R)C(O)R$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R7)]-C(O)OR^7$;

o R^3 es aralquilo o aralcoxilo, donde el radical alquilo en el sustituyente de aralquilo o aralcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-$

$C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^7-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), y donde el radical arilo en el sustituyente de aralquilo o aralcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

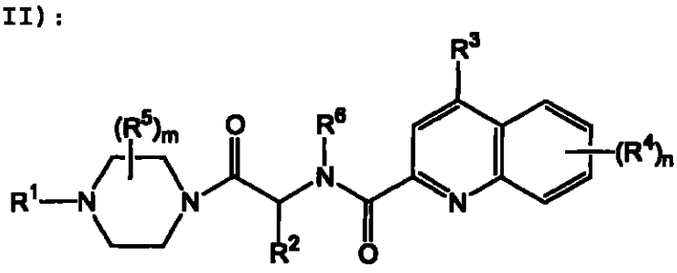
cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo;

como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica;

o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

17. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula (II):



(II)

,

donde:

m y n son independientemente entre 1 y 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, ariloxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilsulfonilalquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilsulfonilaminoalquilo, carboxialquiltioalquilo, alcoxicarbonilalquiltioalquilo, carboxialquilo, (carboxi)(hidroxi)alquilo, carboxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, carboxialcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aralcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilaminocarbonilalquilo, (alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, (carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, o heterociclilalquilo;

R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$-$R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

o R^3 es heteroariloalcoxilo, donde el radical alcoxilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-$

$N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), y donde el radical heteroarilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^7-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

160
509 519

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo;

como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica;

o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

18. El compuesto de la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-OR^7$, $-R^7-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, y $-R^8-N(R^7)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

19. El compuesto de la reivindicación 18, CARACTERIZADO PORQUE es 2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)quinolina en ácido trifluoroacético.

20. El compuesto de la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE:

m es 1;

n es 1 ó 2;

R^1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, o alcoxicarbonilo;

R^2 es hidrógeno, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o aralcoxicarbonilalquilo;

R^3 es heteroariloalcoxilo, donde el radical alcoxilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y $-R^8-C(O)OR^7$, y donde el radical heteroarilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, y $-R^8-N(R^7)_2$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo; y

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada.

21. El compuesto de la reivindicación 20, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(5-metilisoxaxol-3-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

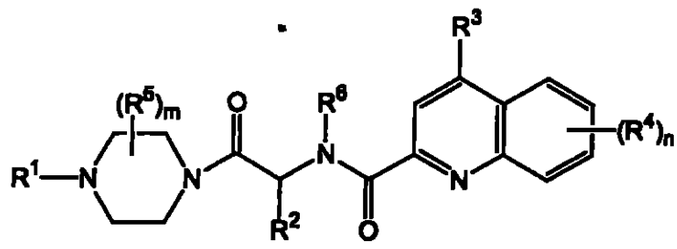
2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-4-(2-metiltiazol-4-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-metoxicarbonilpropil]aminocarbonil-4-(1-fenil-1-etoxicarbonil-1-cloro)metoxiquinolina;

2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-7-metil-6-fluoro-4-(1-carboni-1-tien-3-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético;

2-[1S-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-7-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metoxiquinolina; y
2-[1-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil-3-carboxipropil]aminocarbonil-6-cloro-7-metil-4-(2-metiltiazol-4-il)metoxiquinolina en ácido trifluoroacético.

22. Una composición farmacéutica útil para tratar un mamífero que tiene un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica, CARACTERIZADA PORQUE comprende un excipiente aceptable para el uso farmacéutico y un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde:

m y n son independientemente entre 1 y 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, ariloxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo,

513

monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilsulfonilalquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilsulfonilaminoalquilo, carboxialquiltioalquilo, alcoxicarbonilalquiltioalquilo, carboxialquilo, (carboxi)(hidroxi)alquilo, carboxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, carboxialcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aralcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilaminocarbonilalquilo, (alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, (carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, o heterociclilalquilo;

R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^7-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

o R^3 es heteroariloalcoxilo, donde el radical alcoxilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del

514 524

grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^7-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), y donde el radical heteroarilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^7-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

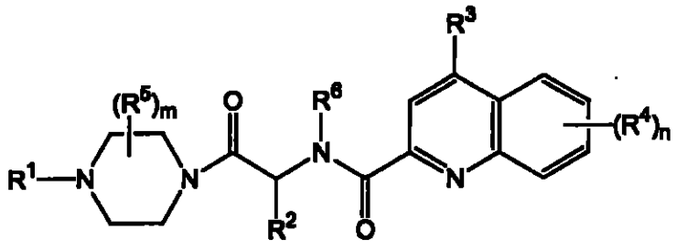
cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo;

como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica;

o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

23. Un método para tratar un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a un mamífero que tiene un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica una cantidad efectiva para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (II):



(II)

,

donde:

m y n son independientemente entre 1 y 4;

R^1 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, ariloxialquilcarbonilo,

carboxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilsulfonilalquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilsulfonilaminoalquilo, carboxialquiltioalquilo, alcoxicarbonilalquiltioalquilo, carboxialquilo, (carboxi)(hidroxi)alquilo, carboxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, carboxialcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aralcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilaminocarbonilalquilo, (alcoxicarbonilalquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, (carboxialquil)(alquil)aminocarbonilalquilo, o heterociclilalquilo;

R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-$

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

o R^3 es heteroariloalcoxilo, donde el radical alcoxilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, y $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$), y donde el radical heteroarilo en el sustituyente de heteroarilalcoxilo está sustituido independientemente en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, tetrazolilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, y $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aralcoxilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, ciano, alquiltiol, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxialquilamino, alquilcarbonilamino, di(alquilcarbonil)amino, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxilo, alcoxicarbonilalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, y heterociclilalcoxilo;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxialquilo, y alcoxicarbonilalquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, o alcoxicarbonilalquilo;

cada R^7 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o haloalquilo;

cada R^8 es un enlace o una cadena de alquileno recta o ramificada; y

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o haloalquilo;

como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica;

o una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

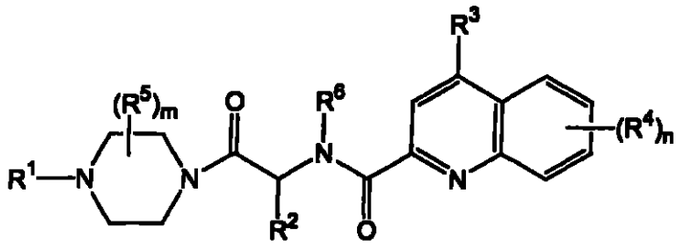
170

519

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR PLAQUETARIO DE DIFOSFATO DE ADENOSINA

RESUMEN

Los compuestos de la fórmula:



donde m, n, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^6 tienen los valores que se definen en la memoria descriptiva, son útiles como inhibidores del difosfato de adenosina plaquetario. También se describen composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, los métodos para usar estos compuestos como agentes antitrombóticos y los procesos para sintetizar estos compuestos.

P . . . . 7 . . .

530
520

P T

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference *(if desired) (12 characters maximum)* 52143BWOM1

Box No. I TITLE OF INVENTION

PLATELET ADENOSINE DIPHOSPHATE RECEPTOR ANTAGONISTS

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Muellerstrasse 178
D-13342 Berlin
DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: DE

State *(that is, country)* of residence: DE

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

BRYANT, Judi
318 Via Recodo
Mill Valley, CA 94941
US

This person is:
☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

HERMENAU, Ronald S.
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, California 94804
US

Telephone No. (510) 669-4483

Facsimile No. (510) 262-7095

Teleprinter No. n/a

Agent's registration No. with the Office 34,620

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

531
521

Continuation of Box No. I FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER, .VENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

BUCKMAN, Brad
2042 Leimert Blvd.
Oakland, CA 94602
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

ISLAM, Imadul
165 Caprice Circle
Hercules, CA 94547
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

MOHAN, Raju
3125 Caminito Ricardo
Encinitas, CA 92024
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

MORRISSEY, Michael
129 Alta Vista Way
Danville, CA 94526
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

535
522

Continuation of Box No. 1 FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER, ...VENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

WEI, Guo Ping
326 Langton Court
San Ramon, CA 94583
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* **of nationality:** US

State *(that is, country)* **of residence:** US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

XU, Wei
327 Glasgow Circle
Danville, CA 94526
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* **of nationality:** People's Republic of China

State *(that is, country)* **of residence:** US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

YUAN, Shendong
3400 Richmond Parkway, Apt. #1409
Richmond, CA 94806
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* **of nationality:** People's Republic of China

State *(that is, country)* **of residence:** US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:
- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* **of nationality:**

State *(that is, country)* **of residence:**

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

-523-

523

Box No. V DESIGNATI OF STATES *Mark the applicable check-boxes bel . t least one must be marked.*

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

☒ **AP** **ARIPO Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT *(If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)* .....

☒ **EA** **Eurasian Patent:** AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT

☒ **EP** **European Patent:** AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, HU Hungary, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, RO Romania, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT

☒ **OA** **OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT *(If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)* .....

National Patent *(If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)*:

☒ AE United Arab Emirates	☒ HR Croatia	☒ OM Oman
☒ AG Antigua and Barbuda	☒ HU Hungary	☒ PG Papua New Guinea
☒ AL Albania	☒ ID Indonesia	☒ PH Philippines
☒ AM Armenia	☒ IL Israel	☒ PL Poland
☒ AT Austria	☒ IN India	☒ PT Portugal
☒ AU Australia	☒ IS Iceland	☒ RO Romania
☒ AZ Azerbaijan	☒ JP Japan	☒ RU Russian Federation
☒ BA Bosnia and Herzegovina	☒ KE Kenya	
☒ BB Barbados	☒ KG Kyrgyzstan	☒ SC Seychelles
☒ BG Bulgaria	☒ KP Democratic People's Republic of Korea	☒ SD Sudan
☒ BR Brazil	☒ KR Republic of Korea	☒ SE Sweden
☒ BY Belarus	☒ KZ Kazakhstan	☒ SG Singapore
☒ BZ Belize	☒ LC Saint Lucia	☒ SK Slovakia
☒ CA Canada	☒ LK Sri Lanka	☒ SL Sierra Leone
☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein	☒ LR Liberia	☒ SY Syrian Arab Republic
☒ CN China	☒ LS Lesotho	☒ TJ Tajikistan
☒ CO Colombia	☒ LT Lithuania	☒ TM Turkmenistan
☒ CR Costa Rica	☒ LU Luxembourg	☒ TN Tunisia
☒ CU Cuba	☒ LV Latvia	☒ TR Turkey
☒ CZ Czech Republic	☒ MA Morocco	☒ TT Trinidad and Tobago
☒ DE Germany	☒ MD Republic of Moldova	☒ TZ United Republic of Tanzania
☒ DK Denmark	☒ MG Madagascar	☒ UA Ukraine
☒ DM Dominica	☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia	☒ UG Uganda
☒ DZ Algeria	☒ MN Mongolia	☒ US United States of America
☒ EC Ecuador	☒ MW Malawi	☒ UZ Uzbekistan
☒ EE Estonia	☒ MX Mexico	☒ VC Saint Vincent and the Grenadines
☒ ES Spain	☒ MZ Mozambique	☒ VN Viet Nam
☒ FI Finland	☒ NI Nicaragua	☒ YU Serbia and Montenegro
☒ GB United Kingdom	☒ NO Norway	☒ ZA South Africa
☒ GD Grenada	☒ NZ New Zealand	☒ ZM Zambia
☒ GE Georgia		☒ ZW Zimbabwe
☒ GH Ghana		
☒ GM Gambia		

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

☐ ..... ☐ ..... ☐ .....

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. *(Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)*

1534
524

Supplemental Box *If ... supplemental Box is not used, this sheet should not be in...ed in the request.*

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No...." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

(i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;

(ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

(iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

(iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

(v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;

(vi) If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Continuation of Box No. IV

GIL, Anna
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, California 94804
US

Telephone No. 510 669-4758
Facsimile No. 510 262-7095
Agent's registration No. 48,726

MIYAMOTO, Neil G.
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, California 94804
US

Telephone No. 510 669-4699
Facsimile No. 510 262-7095
Agent's registration No. 50,370

SHAW, Melissa A.
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, California 94804
US

Telephone No. 510 669-4290
Facsimile No. 510 262-7095
Agent's registration No. 38,301

WASHTIEN, Wendy
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, California 94804
US

Telephone No. 510 262-5411
Facsimile No. 510 262-7095
Agent's registration no.: 36,301

ZELANO, Anthony J.
Millen, White, Zelano & Branigan, P.C.
Arlington Courthouse Plaza 1
2200 Clarendon Boulevard, Suite 1400
Arlington, Virginia 22202
US

Telephone No. 703 243-6333
Facsimile No. 703 243-6410
Agent's registration No. 32,542

525

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application *(day/month/year)*	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 11 DEC 2002 (11-12-02)	60/432,792	US		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) *(only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office)* identified above as:

☐ all items ☒ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

** Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):* ....

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) *(if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):*

ISA / EP

Request to use results of earlier search; reference to that search *(if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):*

Date *(day/month/year)* Number Country *(or regional Office)*

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration)*: Number of declarations

☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

526

Box No. IX CHECK ; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) In paper form, the following number of sheets:

request (including declaration sheets)	:	7
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	:	62
claims	:	19
abstract	:	1
drawings	:	0
Sub-total number of sheets	:	89
sequence listings	:	
tables related thereto	:	
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)		
Total number of sheets	:	89

(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))
- (i) ☐ sequence listings
- (ii) ☐ tables related thereto

(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))
- (i) ☐ sequence listings
- (ii) ☐ tables related thereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the
- ☐ sequence listings: .....
- ☐ tables related thereto: .....

(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

This international application is accompanied by the following item(s) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)*: — Number of items

1. ☒ fee calculation sheet : 1
2. ☐ original separate power of attorney :
3. ☐ original general power of attorney :
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: ..... : 1
5. ☐ statement explaining lack of signature :
6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): ..... :
7. ☐ translation of international application into *(language)*: ..... :
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material :
9. ☐ sequence listings in computer readable form *(indicate type and number of carriers)*
   - (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13*ter* only (and not as part of the international application) :
   - (ii) ☐ *(only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13*ter* :
   - (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column :
10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings *(indicate type and number of carriers)*
    - (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-*quater*) only (and not as part of the international application) :
    - (ii) ☐ *(only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-*quater*) :
    - (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column :
11. ☐ other *(specify)*: Transmittal, Postcard ..... :

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: ENGLISH

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

Ronald S. Hermenau

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:
2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /
6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application.

539
527

PCT

FEE CALCULATION SHEET
Annex to the Request

For receiving Office use only

International Application No.

Date stamp of the receiving Office

Applicant's or agent's file reference: 52143BWOM1

Applicant: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE	240.00 T	
2. SEARCH FEE	1,119.00 S	

International search to be carried out by EPO
(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)

3. INTERNATIONAL FEE

Basic Fee

Where items (b) and/or (c) of Box No. IX apply, enter Sub-total number of sheets / Where items (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter Total number of sheets: 89

b1 first 30 sheets	476.00 b1	
b2 59 (number of sheets in excess of 30) x 12.00 (fee per sheet) =	708.00 b2	
b3 additional component (only if sequence listings and/or tables related thereto are filed in computer readable form under Section 801(a)(i), or both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii)): 400 x _____ (fee per sheet) =	b3	
Add amounts entered at b1, b2 and b3 and enter total at B	1,184.00 B	

Designation Fees

The international application contains all designations.

5 (number of designation fees payable *(maximum 5)*) x 104.00 (amount of designation fee) =	520.00 D	
Add amounts entered at B and D and enter total at I	1,704.00 I	

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the sum of the amounts entered at B and D.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT *(if applicable)*	20.00 P	
5. TOTAL FEES PAYABLE Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box	3083.00 TOTAL	

☐ The designation fees are not paid at this time.

MODE OF PAYMENT

☒ authorization to charge deposit account (see below) ☐ postal money order ☐ cash ☐ coupons

☐ cheque ☐ bank draft ☐ revenue stamps ☐ other *(specify)*:

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all receiving Offices)

Receiving Office: RO/ US

Deposit Account No.: 02-2117

Date: 12/9/03

Name: Ronald S. Hermenau

Signature: Ronald S. Hermenau

☒ Authorization to charge the total fees indicated above.

☒ *(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving Office so permit)* Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.

☒ Authorization to charge the fee for priority document.

538
528

PCT

SOLICITUD

El abajo firmante solicita que la presente Solicitud Internacional sea procesada de acuerdo con el Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes

Únicamente para la oficina receptora

Solicitud Internacional Nº

Fecha de presentación internacional

Nombre de la oficina receptora y Solicitación PCT Internacional"

Referencia del solicitante o del agente: *52143BWOM1* (*en caso deseado*) (*máximo: 12 caracteres*)

Campo Nº I TÍTULO DE LA INVENCIÓN

Antagonistas de receptores de adenosina-difosfato de plaquetas

Campo Nº II SOLICITANTE ☐ Esta persona es también inventor

Nombre y dirección: (*Apellido seguido por el nombre; para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia).*

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Muellerstrasse 178
D – 13342 Berlin
DE

Teléfono Nº

Facsímil Nº

Teleprinter Nº

Nº de registro del solicitante, con la oficina

Estado (esto es, país) de nacionalidad: *DE*

Estado (esto es, país) de residencia: *DE*

Este persona es solicitante a los propósitos de: ☐ Todos los estados designados ☒ Todos los estados designados excepto E.E.U.U. ☐ Únicamente E.E.U.U. ☐ Los estados indicados en el campo suplementario

Campo Nº III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)

Nombre y dirección: (*Apellido seguido por el nombre: para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia).*

BRYANT, Judi
318 Via Recodo
Mill Valley, CA 94911
US

Esta persona es:

☐ solo solicitante

☒ solicitante e inventor

☐ solo inventor (*si este casillero está marcado, no completar abajo*)

Nº de registro del solicitante, con la oficina

Estado (esto es, país) de nacionalidad: *US*

Estado (esto es, país) de residencia: *US*

Esta`persona es solicitante a los propósitos de: ☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E.E.U.U. ☒ Únicamente E.E.U.U. ☐ Los estados indicados en el campo suplementario

☒ Otros solicitantes y/u (otros) inventores están indicados en una hoja de continuación.

Campo Nº IV AGENTE O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA

La persona identificada abajo por este medio/ha sido autorizada a actuar en nombre de(los) solicitante(s) ante los organismos internacionales competentes ☒ Agente ☐ Representante común

Nombre y dirección: (*Apellido seguido por el nombre: para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país*).

HERMENAU, Ronald S.
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, California 94804
US

Teléfono Nº

(510) 669 4483

Facsímil Nº

(510) 262-7095

Teleprinter Nº

N/A

Nº de registro del solicitante, con la oficina

34,620

☐ **Dirección Postal:** marcar este casillero cuando no está/ha sido autorizado ningún agente o representante común, utilizando el espacio de arriba en lugar de indicar una dirección particular a la cual debe ser enviada la correspondencia.

539
529

Continuación de Campo Nº I **OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)**

Si no se utilizado ninguno de los siguientes subcampos, no incluir esta hoja en el requirimiento

Nombre y dirección: (*Apellido seguido por el nombre: para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es le del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia*).

BUCKMAN, Brad
2042 Lelmert Road
Oakland, CA 94602
US

Esta persona es:
☐ solo solicitante
☒ solicitante e inventor
☐ solo inventor (*si este casillero está marcado, no completar abajo*)

Nº de registro del solicitante, con la oficina

Estado (esto es, país) de nacionalidad: *US*

Estado (esto es, país) de residencia: *US*

Esta persona es solicitante a los propósitos de: ☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E.E.U.U. ☒ Únicamente E.E.U.U. ☐ Los estados indicados en el campo suplementario

Nombre y dirección: (*Apellido seguido por el nombre: para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es le del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia*).

ISLAM, Imadul
165 Caprice Circle
Hercules, CA 94547
US

Esta persona es:
☐ solo solicitante
☒ solicitante e inventor
☐ solo inventor (*si este casillero está marcado, no completar abajo*)

Nº de registro del solicitante, con la oficina

Estado (esto es, país) de nacionalidad: *US*

Estado (esto es, país) de residencia: *US*

Esta persona es solicitante a los propósitos de: ☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E.E.U.U. ☒ Únicamente E.E.U.U. ☐ Los estados indicados en el campo suplementario

Nombre y dirección: (*Apellido seguido por el nombre: para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es le del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia*).

MOHAN, Raju
3125 Caminito Ricardo
Encinitas, CA 92024
US

Esta persona es:
☐ solo solicitante
☒ solicitante e inventor
☐ solo inventor (*si este casillero está marcado, no completar abajo*)

Nº de registro del solicitante, con la oficina

Estado (esto es, país) de nacionalidad: *US*

Estado (esto es, país) de residencia: *US*

Esta persona es solicitante a los propósitos de: ☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E.E.U.U. ☒ Únicamente E.E.U.U. ☐ Los estados indicados en el campo suplementario

Nombre y dirección: (*Apellido seguido por el nombre: para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es le del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia*).

MORRISEY, Michael
129 Alta Vista Way
Danville, CA 94526
US

Esta persona es:
☐ solo solicitante
☒ solicitante e inventor
☐ solo inventor (*si este casillero está marcado, no completar abajo*)

Nº de registro del solicitante, con la oficina

Estado (esto es, país) de nacionalidad: *US*

Estado (esto es, país) de residencia: *US*

Esta persona es solicitante a los propósitos de: ☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E.E.U.U. ☒ Únicamente E.E.U.U. ☐ Los estados indicados en el campo suplementario

☒ **Otros solicitantes y/u (otros) inventores están indicados en una hoja de continuación.**

540
530

Continuación de Campo Nº I OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)

Si no es utilizado ninguno de los siguientes subcampos, no incluir esta hoja en el requirimiento

Nombre y dirección: (*Apellido seguido por el nombre: para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia*).

WEI, Guo Ping
326 Langdon Court
San Ramon, CA 94583
US

Esta persona es:

☐ solo solicitante

☒ solicitante e inventor

☐ solo inventor (*si este casillero está marcado, no completar abajo*)

Nº de registro del solicitante, con la oficina

Estado (esto es, país) de nacionalidad: *US*

Estado (esto es, país) de residencia: *US*

Esta persona es solicitante a los propósitos de: ☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E.E.U.U. ☒ Únicamente E.E.U.U. ☐ Los estados indicados en el campo suplementario

Nombre y dirección: (*Apellido seguido por el nombre: para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia*).

XU, Wei
327 Glasgow Circle
Danville, CA 94526
US

Esta persona es:

☐ solo solicitante

☒ solicitante e inventor

☐ solo inventor (*si este casillero está marcado, no completar abajo*)

Nº de registro del solicitante, con la oficina

Estado (esto es, país) de nacionalidad: *República Popular de China*

Estado (esto es, país) de residencia: *US*

Esta persona es solicitante a los propósitos de: ☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E.E.U.U. ☒ Únicamente E.E.U.U. ☐ Los estados indicados en el campo suplementario

Nombre y dirección: (*Apellido seguido por el nombre: para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia*).

YUAN, Shendong
3400 Richmond Parkway, Apt. # 1409
Richmond, CA 94806
US

Esta persona es:

☐ solo solicitante

☒ solicitante e inventor

☐ solo inventor (*si este casillero está marcado, no completar abajo*)

Nº de registro del solicitante, con la oficina

Estado (esto es, país) de nacionalidad: *República Popular de China*

Estado (esto es, país) de residencia: *US*

Esta persona es solicitante a los propósitos de: ☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E.E.U.U. ☒ Únicamente E.E.U.U. ☐ Los estados indicados en el campo suplementario

Nombre y dirección: (*Apellido seguido por el nombre: para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia*).

Esta persona es:

☐ solo solicitante

☐ solicitante e inventor

☐ solo inventor (*si este casillero está marcado, no completar abajo*)

Nº de registro del solicitante, con la oficina

Estado (esto es, país) de nacionalidad:

Estado (esto es, país) de residencia:

Esta persona es solicitante a los propósitos de: ☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E.E.U.U. ☐ Únicamente E.E.U.U. ☐ Los estados indicados en el campo suplementario

☐ **Otros solicitantes y/u (otros) inventores están indicados en una hoja de continuación.**

544
531

Campo Nº V -DESIGNACIÓN DE ESTADOS (*marcar abajo el casillero apropiado, marcar a lo menos uno*)

Las siguientes designaciones se hacen aquí de acuerdo con la regla 4.9 (a)

Patente Regional

- ☒ AP Patente ARIPO: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudán, SL Sierra Leona, SZ Suazilandia, TZ República Unida de Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, y cualquier otro estado que sea signatario del Protocolo de Harare y del PCT. (*si se desea otro tipo de protección o tratamiento, especificar en la línea punteada*).....
- ☒ EA Patente Euroasiática: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Bielorrusia, KG Kirguizistán, KZ Kazakstán, MD República de Moldavia, RU Federación Rusa, TJ Tayikistán, TM Turkmenistán, y cualquier otro estado que sea signatario de la Convención Euroasiática de Patentes y del PCT.
- ☒ EP Patente Europea: AT Austria, BE Bélgica, BG Bulgaria, CH y LI Suiza y Liechtenstein, CY, Chipre, CZ República Checa, DE Alemania, DK Dinamarca, EE Estonia, ES España, FI Finlandia, FR Francia, GB Gran Bretaña, GR Grecia, HU Hungría, IE Irlanda, IT Italia, LU Luxemburgo, MC Mónaco, NL Holanda, PT Portugal, RO Rumania, SE Suecia, SI Eslovenia, SK Eslovaquia, TR Turquía, y cualquier otro estado que sea signatario de la Convención Europea de Patentes y del PCT.
- ☒ OA Patente OAPI: BF Burkina Faso, BJ Benín, CF República Central Africana, CG Congo, CI Costa de Marfil, CM Camerún, GA Gabón, GN Guinea, GQ Guinea Ecuatorial, GW Guinea Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Níger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, y cualquier otro estado que sea miembro del OAPI y signatario del PCT. (*si se desea otro tipo de protección o tratamiento, especificar en la línea punteada*).....

Patente Nacional (*si se desea otro tipo de protección o tratamiento, especificar en la línea punteada*)

☒	AE	Emiratos Árabes Unidos	☒	LK	Sri Lanka
☒	AG	Antigua y Barbuda	☒	LR	Liberia
☒	AL	Albania	☒	LS	Lesotho
☒	AM	Armenia	☒	LT	Lituania
☒	AT	Austria	☒	LU	Luxemburgo
☒	AU	Australia	☒	LV	Letonia
☒	AZ	Azerbaiyán	☒	MA	Marruecos
☒	BA	Bosnia y Herzegovina	☒	MD	República de Moldavia
☒	BB	Barbados	☒	MG	Madagascar
☒	BG	Bulgaria	☒	MK	Ex República Yugoslava de Macedonia
☒	BR	Brasil	☒	MN	Mongolia
☒	BY	Bielorrusia	☒	MW	Malawi
☒	BZ	Belice	☒	MX	México
☒	CA	Canadá	☒	MZ	Mozambique
☒	CH y LI	Suiza y Liechtenstein	☒	NO	NI Nicaragua
☒	CN	China	☒	NO	Noruega
☒	CO	Colombia	☒	NZ	Nueva Zelanda
☒	CR	Costa Rica	☒	OM	Omán
☒	CU	Cuba	☒	PG	Papúa y Nueva Guinea
☒	CZ	República Checa	☒	PH	Filipinas
☒	DE	Alemania	☒	PL	Polonia
☒	DK	Dinamarca	☒	PT	Portugal
☒	DM	Dominica	☒	RO	Rumania
☒	DZ	Argelia	☒	RU	Federación Rusa
☒	EC	Ecuador	☒	SC	Seychelles
☒	EE	Estonia	☒	SD	Sudán
☒	ES	España	☒	SE	Suecia
☒	FI	Finlandia	☒	SG	Singapur
☒	GB	Gran Bretaña	☒	SK	Eslovaquia
☒	GD	Granada	☒	SL	Sierra Leona
☒	GE	Georgia	☒	TJ	Tayikistán
☒	GH	Ghana	☒	TM	Turkmenistán
☒	GM	Gambia	☒	TN	Túnicia
☒	HR	Croacia	☒	TR	Turquía
☒	HU	Hungría	☒	TT	Trinidad y Tobago
☒	ID	Indonesia	☒	TZ	República Unida de Tanzania
☒	IL	Israel	☒	UA	Ucrania
☒	IN	India	☒	UG	Uganda
☒	IS	Islandia	☒	US	E.E.U.U.
☒	JP	Japón	☒	UZ	Uzbekistán
☒	KE	Kenya	☒	VC	San Vicente y Las Granadinas
☒	KG	Kirguizistán	☒	VN	Vietnam
☒	KP	República Popular Democrática de Corea	☒	YU	Serbia y Montenegro
☒	KR	República de Corea	☒	ZA	Sudáfrica
☒	KZ	Kazakstán	☒	ZM	Zambia
☒	LC	Santa Lucía	☒	ZW	Zimbabwe

Casillas reservadas para designar estados que formen parte del PCT luego de la edición de esta hoja

☐ ☐

Declaración preventiva de designación: adicionalmente a las designaciones efectuadas arriba, el solicitante también hace, de acuerdo con la regla 4.9(b), todas las designaciones permitidas por el PCT, excepto aquellas indicadas en el Campo Suplementario como excluidas del ámbito de esta declaración. El solicitante declara que tales designaciones suplementarias están sujetas a confirmación y que cualquier designación no confirmada antes de la expiración de los 15 meses a partir de la fecha de prioridad es abandonada por el solicitante a la expiración de este plazo. (*La confirmación (incluyendo tasas) debe acceder a la oficina receptora dentro de tal plazo de 15 meses*).

Campo Suplementario *Si el campo suplementario no es utilizado, esta hoja no se debe incluir en la solicitud*

1. En el caso de que en uno de los campos, excepto los campos VIII(i) a (v),para los cuales está provista una continuación especial, sea insuficiente el espacio para suministrar toda la información, escribir "continuación del campo Nº....." (indicar el número del campo) y suministrar la información de la misma manera que la requerida de acuerdo con las leyendas del campo en el que el espacio era insuficiente, en particular:

(i) Si más de dos personas están indicadas como solicitantes y/o inventores y no está disponible una "hoja de continuación": en tal caso, escribir "Continuación del campo Nº III" e indicar, para cada persona adicional, el mismo tipo de información que la requerida en el Campo Nº III. El país de la dirección indicado en este campo es el estado (esto es, el país) de residencia del solicitante si no está indicado abajo el estado de residencia;

(ii) Si en el campo Nº II o en cualquier Subcampo del campo Nº III está marcada la indicación "los estados indicados en el campo suplementario": en este caso, escribir "Continuación de campo Nº II" o "Continuación del campo Nº III" o "Continuación de los campos Nº II y Nº III" (según sea el caso), indicar el nombre de(l/los) solicitante(s) involucrados y, próximo a (cada uno de) tales nombres, el estado, (y/o, cuando corresponda, Patente ARIPO, Eurasiática, Europea u OAPI), los fines por los cuales la persona nombrada es solicitante.

(iii) Si en el campo Nº II o en cualquier Subcampo del campo Nº III el inventor o el inventor/solicitante no es inventor a los fines de todos los estados designados o a los fines de E.E.U.U.: en tal caso, escribir "Continuación de campo Nº II" o "Continuación del campo Nº III" o "Continuación de los campos Nº II y Nº III" (según sea el caso), indicar el nombre de(l/los) inventor(es) involucrados y, próximo a (cada uno de) tales nombres, el estado, (y/o, cuando corresponda, Patente ARIPO, Eurasiática, Europea u OAPI), a los fines por los cuales la persona nombrada es inventor;

(iv) Si existe(n) otro(s) agente(s) adicionalmente a los indicados en el campo Nº IV: en tal caso, escribir "Continuación de campo Nº IV" e indicar, para cada uno de los otros agentes, el mismo tipo de información que la requerida en el campo Nº IV;

(v) Si en el campo Nº V el nombre de un estado (u OAPI) es acompañado por la indicación "patente de adición" o "certificado de adición", o si en el campo Nº V el nombre de E.E.U.U. es acompañado por una indicación "continuación" o "continuación-parte": en tal caso, escribir "Continuación del campo Nº V", el nombre de cada estado (u OAPI) involucrado y luego el nombre de cada estado (u OAPI), el número del título o solicitación relacionado y la fecha de otorgamiento del título o solicitación relacionado;

(vi) Si en el campo Nº VI existen más de cinco solicitudes anteriores cuya prioridad es reclamada: en tal caso, escribir "Continuación del campo Nº VI" e indicar, para cada solicitud adicional anterior, el mismo tipo de información que la requerida en el campo Nº VI.

2. Si con respecto a la declaración preventiva de designación contenida en el campo Nº V, el solicitante desea excluir algún(os) estado(s) del ámbito de esta declaración: en tal caso, escribir "Designación(ones) excluida(s) de la declaración preventiva de designación" e indicar el nombre del código de dos letras de cada estado excluido de esta manera.

Continuación del campo Nº IV

GIL, Anne
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, California 94804
US

Teléfono Nº: 510 669-4758
Facsimil Nº: 510 262-7095
Nº de registro del agente: 46,726

MIYAMOTO,m Neil G.
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, California 94804
US

Teléfono Nº: 510 669-4699
Facsimil Nº: 510 262-7095
Nº de registro del agente: 50,370

SHAW, Melissa A.
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, California 94804
US

Teléfono Nº: 510 669-4290
Facsimil Nº: 510 262-7095
Nº de registro del agente: 38,301

WASHTIEN, Wendy
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, California 94804
US

Teléfono Nº: 510 262-5411
Facsimil Nº: 510 262-7095
Nº de registro del agente: 36,301

ZELANO, Anthony J.
Millen, White, Zelano & Branigan, P.C.
Arlington Courthouse Plaza 1
2200 Clarendon Boulevard, Suite 1400
Arlington, Virginia 22202
E.E.U.U.

Teléfono Nº: 703 243-6333
Facsimil Nº: 703 243-6410
Nº de registro del agente: 32,542

543
533

Campo Nº VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Por este medio se reivindica la prioridad de la(s) siguiente(s) solicitude(s):

Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de la Solicitud anterior	Cuando la solicitud anterior es:		
		Solicitud nacional: país o miembro de WTO	Solicitud regional: * Oficina regional	Solicitud internacional: Oficina receptora
Item (1) *11 de dic de 2002 (11-12-02)*	*60/432,792*	*US*		
Item (2)				
Item (3)				
Item (4)				
Item (5)				

☐ Otras reivindicaciones de prioridad están indicadas en el campo suplementario

Se solicita a la oficina receptora preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la(s) solicitud(es) anterior(es) (*solo si la solicitud anterior fue presentada ante el organismo que es la oficina receptora a los fines de la presente solicitud internacional*) identificada(s) arriba como:

☐ Todos los items ☒ Item (1) ☐ Item (2) ☐ Item (3) ☐ Item (4) ☐ Item (5) ☐ otros, ver campo suplementario

* *Cuando la solicitud anterior es una solicitud ARIPO, indicar en el campo suplementario a lo menos un país partícipe de la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial o un miembro de la Organización Mundial de Comercio ante el cual se presentó la solicitud anterior (regla 4.10(b)(ii)):* .....

Campo Nº VII Organismo de Búsqueda Internacional

Elección de Organismo de Búsqueda Internacional (ISA): (*Indicar el organismo elegido cuando dos o más Organismos de Búsqueda Internacional son competentes para llevar a cabo la búsqueda internacional; se puede utilizar el código de dos letras*):

ISA/EP

Solicitud para utilizar resultados de búsquedas anteriores; referencia a tal búsqueda: (*cuando una búsqueda anterior fue llevada a cabo por o solicitada ante el Organismo de Búsqueda Internacional*):
Fecha(día/mes/año) Número País (*u oficina regional*)

Fecha(día/mes/año) Número País (*u oficina regional*)

Campo Nº VIII Declaraciones

En los campos VIII(i) a (v) están contenidas las siguientes declaraciones (*marcar abajo los casilleros correspondientes e indicar en la columna derecha la cantidad de cada tipo de declaración*): **Cantidad de declaraciones**

☐	Campo Nº VIII(i)	Declaración sobre la identidad del inventor	:
☐	Campo Nº VIII(ii)	Declaración sobre el carácter del solicitante y la fecha de presentación internacional a aplicar para el otorgamiento de la patente	:
☐	Campo Nº VIII(iii)	Declaración sobre el carácter del solicitante y la fecha de presentación internacional a aplicar para reivindicar la prioridad de la solicitud anterior	:
☐	Campo Nº VIII(iv)	Declaración sobre actividad inventiva (solo para los propósitos de designación de E.E.U.U.)	:
☐	Campo Nº VIII(v)	Declaración sobre revelaciones no perjudiciales o excepciones por falta de novedad	:

544
534

Campo Nº IX Listado de verificación; Lengua de presentación

Esta solicitud internacional contiene:		Esta solicitud internacional está acompañada por los ítem siguientes *(marcar abajo los casilleros aplicables e indicar en la columna derecha la cantidad de cada ítem)*:	Cantidad de ítem
a) en forma de papel, la siguiente cantidad de hojas		1. ☒ Hoja de cálculo de tasas	: 1
Solicitud (*incluyendo hojas de declaración*)	: 7	2. ☐ Poder separado original del agente	:
Descripción (*excluyendo listados de secuencias y/o tablas relacionadas con los mismos*)	: 62	3. ☐ Poder general original del agente	:
Reivindicaciones	: 19	4. ☒ Copia del poder general del agente, Nº de referencia si existe:	1 :
Resumen	: 1	5. ☐ Declaración explicando la falta de firma	:
Ilustraciones	: 0	6. ☐ Documento(s) de prioridad identificado(s) en el campo: VI como ítem:.....	:
Subtotal cantidad de hojas	: 89	7. ☐ Traducción de la solicitud internacional al (idioma):	:
Listados de secuencias	:	8. ☐ Indicaciones separadas concernientes a organismos u otro material biológico depositados	:
Tablas relacionadas	:	9. ☒ Listados de secuencias en forma legible por computadora *(indicar tipo y cantidad de soportes)*	
(para ambos, cantidad real de hojas si está presentado en forma de papel, esté o no presentado también en forma legible por computadora; ver (c) más abajo)		(i) ☐ Copia suministrada solo a los fines de la búsqueda internacional, según la regla 13*ter* (y no como parte de la solicitud internacional)	
Total cantidad de hojas	: 89	(ii) ☐ *(solo si el casillero (b)(i) o (c)(i) está marcado en la columna izquierda)* copias adicionales, incluyendo, cuando corresponde, la copia destinada a la búsqueda internacional según la regla 13*ter*	:
b) ☐ Solo en forma legible por computadora (Sección 80(a)(i))		(iii) ☐ junto con declaraciones relevantes para identificar la(s) copia(s) con los listados de secuencias mencionados en la columna izquierda	:
(i) ☐ Listados de secuencias		10. ☐ Tablas en forma legible por computadora relacionadas con los listados de secuencias *(indicar tipo y cantidad De soportes)*	
(ii) ☐ Tablas relacionadas		(i) ☐ Copia suministrada solo a los fines de la búsqueda internacional, según la regla 802 (b-*quater*) (y no como parte de la solicitud internacional)	:
c) ☐ También en forma legible por computadora (Sección 80(a)(ii))		(ii) ☐ *(solo si el casillero (b)(ii) o (c)(ii) está marcado en la columna izquierda)* copias adicionales, incluyendo, cuando corresponde, la copia destinada a la búsqueda internacional según la regla 802 (b-*quater*)	:
(i) ☐ Listados de secuencias		(iii) ☐ junto con declaraciones relevantes para identificar la(s) copia(s) con las tablas mencionadas en la columna izquierda	:
(ii) ☐ Tablas relacionadas		11. ☐ Otros *(especificar)*: transmisión	:
Tipo y cantidad de soportes (disquete, CD-ROM- CD-R, u otro) En los cuales están contenidos los ☐ Listados de secuencias ☐ Tablas relacionadas			
Las copias adicionales deben ser indicadas en los ítem 9(ii) y/o 10 (ii), en la columna derecha)			
Figura de las ilustraciones que pueden acompañar el resumen		Lengua de presentación de la Solicitud Internacional	Inglés

Campo Nº X Firma del solicitante, agente o representante común

Próximo a cada una de las firmas indicar el nombre de la persona, firmante y la capacidad por la cual firma (si tal capacidad no es obvia por lectura de la solicitud)

Firmado
Ronald S. Hermenau

Para uso exclusivo de la Oficina Receptora

1. Fecha de recepción real de la solicitud internacional pretendida:	2. Ilustraciones
3. Fecha corregida de la recepción real debido a escritos o ilustraciones que completan la solicitud internacional pretendida y recibidos más tarde pero en término:	☐ Recibidas
4. Fecha de recepción en término de las correcciones requeridas según artículo PCT 11(2):	☐ No recibidas
5. Organismo de Búsqueda Internacional (*cuando dos o más son competentes*): *ISA/*	6. ☐ Transmisión de copia de búsqueda demorada hasta el pago de la tasa de búsqueda

Para uso exclusivo de la Oficina Internacional

Fecha de recepción de la copia registrada por la Oficina Internacional:

Esta hoja no forma parte y no está considerada como hoja de la solicitud internacional

PCT

HOJA DE CÁLCULO DE TASAS

Anexo de la solicitud

—Para uso exclusivo de la oficina receptora—

Solicitud Internacional Nº

Sello fechador de la oficina receptora

Referencia de presentación del solicitante o del agente: 52143BWOM1

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

CÁLCULO DE LAS TASAS PRESCRIPTAS

1. TASA DE TRANSMISIÓN ..... 240.00 T
2. TASA DE BÚSQUEDA ..... 1,119.00 S

Búsqueda internacional llevada a cabo por EPO

(Si dos o más organismos de búsqueda internacional son competentes para llevar a cabo la búsqueda internacional, indicar el nombre del organismo que es seleccionado para llevar a cabo la búsqueda internacional)

3. TASA INTERNACIONAL

Tasa Básica

Donde se aplican los ítem (b) y/o (c) del campo Nº IX, ingresar subtotal cantidad de hojas
Donde no se aplican los ítem (b) y (c) del campo Nº IX, ingresar total cantidad de hojas: 89

b1 Primeras 30 hojas 476.00 b1

b2: 59 (Cantidad de hojas) × 12.00 (Tasa por hoja) = 708.00 b2

b3 Componente adicional (solo si los listados de secuencias y/o tablas relacionadas con los mismos están presentados en forma legible por computadora, según la sección 801(a)(i), o ambos en tal forma y en papel, según tasección 801(a)(ii))

400 × _____ (Tasa por hoja) = _____ b3

Sumar montos de b1, b2, b3 e ingresar tal suma en B ... 1,184.00 B

Tasas de designación

La solicitud internacional contiene TODAS las designaciones

5 (Cantidad de tasas de designación a pagar *(máximo 5)*) × 104.00 (Monto de tasa de designación) = 520.00 D

Sumar montos de B y D e ingresar tal suma en I ... 1,704.00 I

(Los solicitantes de ciertos estados tienen derecho a una reducción del 75 % de la tasa internacional. Cuando el solicitante tiene (o todos los solicitantes tienen) este derecho, el total a ser ingresado en I es el 25 % de la suma de los montos ingresados en B y D.)

4. TASA POR DOCUMENTO DE PRIORIDAD *(si es aplicable)* 20.00 P

5. TOTAL DE TASAS A PAGAR

Sumar montos de T, S, I y P e ingresar tal suma en TOTAL: 3,083.00 TOTAL

☐ Las tasas de designación aún están sin pagar

FORMA DE PAGO

☒ Autorización para debitar en cuenta (ver abajo) ☐ Giro bancario ☐ Efectivo ☐ Cupones

☐ Cheque ☐ Giro bancario ☐ Estampillas fiscales ☐ Otros *(especificar)*

AUTORIZACIÓN PARA DEBITAR (O ACREDITAR) EN CUENTA BANCARIA

Esta forma de pago no está disponible en todas las oficinas Receptoras

Oficina receptora: /RO US

☒ Autorización para debitar el total de las tasas indicadas Arriba

Cuenta bancaria Nº: 02-2117

☒ *(Este casillero solo debe marcarse si los permiten las condiciones para cuenta bancaria de la oficina receptora)* Autorización para debitar cualquier déficit o acreditar cualquier sobrepago del total de las tasas indicadas arriba

Fecha: 12/9/03

Nombre: Ronald S. Hermenau

☒ Autorización para debitar la tasa para el documento de Prioridad

Firma: (Firmado)

PATENT COOPERATION TR. ,TY

346
536

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
BERLEX BIOSCIENCES
Attn. Hermenau, Ronald S.
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, California 94804
UNITED STATES OF AMERICA

Date of mailing (day/month/year) 11/05/2004	
Applicant's or agent's file reference 52143BWOM1	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US 03/39079	International filing date (day/month/year) 09/12/2003
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	

1. [x] The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. [ ] With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

[ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

[ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Federic Bonomelli

Form PCT/ISA/220 (July 1998)

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

542

538

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped),whether

(i) the claim is unchanged;

(ii) the claim is cancelled;

(iii) the claim is new;

(iv) the claim replaces one or more claims as filed;

(v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."

2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."

3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."

4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A

Hermensu, Ronald S.
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, CA 94804
USA

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL O DE LA DECLARACIÓN

(regla PCT Nº 44.1)

	Fecha de envío (*día/mes/año*) *11.05.2004*
Referencia del Solicitante o Agente *52143BWOM1*	PROCEDER *Ver abajo, puntos 1 y 4*
Referencia Internacional *PCT/US 2003/39079*	Fecha de Presentación Internacional (*día/mes/año*) *09.12.2003*
Solicitante *SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT*	

1. ☒ Se notifica al solicitante de la confección del Informe de Búsqueda Internacional y de que se lo envía adjunto a la presente.

   Presentación de modificaciones y una declaración, según artículo 19:
   El solicitante puede modificar por su propia voluntad las reivindicaciones de la solicitud internacional (ver regla 46):

   ¿Hasta cuando se pueden presentar las modificaciones?
   El plazo para la presentación de tales modificaciones es usualmente de dos meses a partir del envío del Informe de Búsqueda Internacional; otros detalles se pueden obtener de las Instrucciones de la hoja adjunta.

   ¿Dónde se deben presentar las modificaciones?
   Directamente en la Oficina Internacional de la WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Ginebra 20. Suiza, Telefax Nº: (41-22) 740.14.35

   Instrucciones más detalladas se pueden obtener en las Instrucciones de la hoja adjunta.

2. ☐ Se notifica al solicitante de que no se confecciona un Informe de Búsqueda Internacional y de que, según el artículo 17(2)a, se adjunta la declaración a la presente.

3. ☐ Acerca de la objeción contra el pago de una tasa adicional (tasas adicionales) según la regla 40.2, se notifica al solicitante que

   ☐ la objeción y la resolución han sido enviadas desde aquí a la Oficina Internacional, junto con su solicitud de envío del texto, así como el requerimiento del solicitante de impulsar la objeción y la resolución a los organismos designados,.

   ☐ No existe todavía ninguna resolución acerca de la objeción; el solicitante será informado en cuanto se tome una resolución.

4. Otros procedimientos: se hace notar lo siguiente al solicitante:

   Brevemente tras el trascurso de 18 meses a partir de la fecha de prioridad la Oficina Internacional publicará la solicitud internacional. Si el solicitante quiere impedir o postergar la publicación, debe presentar en la Oficina Internacional, según la regla 90bis.1 a 90bis.3, antes de concluir las preparaciones técnicas para la publicación internacional, una declaración acerca del desistimiento de la solicitud internacional o de la reivindicación de prioridad.

   Cuando el solicitante desea postergar en hasta 30 meses (en algunos organismos hasta más) a partir de la fecha de prioridad el ingreso en la fase nacional, debe presentar una solicitud de Examen Preliminar Internacional dentro de los 19 meses a partir de la fecha de prioridad.

   Para ingresar en la etapa de la fase nacional, el solicitante debe llevar a cabo, dentro de los 20 meses a partir de la fecha de prioridad, las gestiones prescriptas por todos los organismos pertinentes que no fueron seleccionadas o no pudieron ser seleccionadas dentro de los 19 meses a partir de la fecha de prioridad en la solicitud o en una declaración de selección suplementaria, dado que para ellas no es vinculante el capítulo II del Tratado.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Informe de Búsqueda Internacional European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado *Federico BONOMELLI*

530
540

INSTRUCCIONES PARA EL FORMULARIO PCT/ISA/220

Estas instrucciones son indicaciones básicas para la presentación de modificaciones según el artículo 19. Estas observaciones se basan sobre los requisitos del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes (PCT), del reglamento de aplicación y de las normas administrativas del mismo. Ante diferencias entre estas observaciones y los textos mencionados anteriormente son decisivos los últimos. Otros detalles se pueden obtener en el Manual PCT para solicitantes, una publicación de la WIPO.

Las expresiones "artículo", "regla" y "parágrafo" empleados en estas instrucciones se refieren siempre a las disposiciones del Tratado PCT, al reglamento de aplicación PCT o a las normas administrativas PCT.

INSTRUCCIONES PARA MODIFICACIONES SEGÚN ARTÍCULO 19

Luego de recibir el informe de Búsqueda Internacional, el solicitante tiene la posibilidad de modificar una vez las reivindicaciones de la solicitud internacional. Sin embargo, se debe hacer notar que, dado que todas las partes de la solicitud internacional (reivindicaciones, descripción y figuras) pueden ser modificados durante el Examen Preliminar Internacional, no existe usualmente la necesidad de presentar modificaciones de las reivindicaciones según el artículo 19, excepto cuando el solicitante desea la publicación de estas reivindicaciones o presente algún otro motivo para la modificación de las reivindicaciones de su publicación internacional, por ejemplo, a los fines de una protección provisoria. También se debe tomar en consideración que una protección provisoria se puede obtener solo en algunos estados.

¿Que partes de una solicitud internacional pueden ser modificadas?

En el marco del artículo 17 solo pueden ser modificadas las reivindicaciones.

En la fase internacional, según el artículo 34, las reivindicaciones también pueden ser modificadas (o nuevamente modificadas) ante el organismo encargado del examen preliminar internacional. Según el artículo 34, la descripción y las figuras solo pueden ser modificadas ante el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional.

Al ingresar en la fase nacional, según el artículo 28 o, en casos dados, el artículo 41, pueden ser modificadas todas las partes de la solicitud internacional.

¿Hasta cuando se pueden presentar modificaciones?

Dentro de los dos meses a partir del envío del informe de búsqueda internacional o dentro de dieciséis meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde. No obstante, las modificaciones son consideradas como válidas cuando son enviadas a la Oficina Internacional luego del plazo establecido pero antes de la conclusión de las preparaciones técnicas para la publicación internacional (regla 46.1).

¿Dónde no se deben presentar las modificaciones?

Las modificaciones solo pueden ser presentadas ante la Oficina Internacional y no en la Oficina de Ingreso o en el organismo de búsquedas internacionales (regla 46.2).

¿En que forma pueden ser llevadas a cabo modificaciones?

Una modificación puede proceder en la versión presentada mediante la eliminación de una o varias reivindicaciones, mediante el agregado de una o varias reivindicaciones nuevas o mediante modificaciones del texto de una o varias reivindicaciones.

Se debe presentar una hoja de reemplazo por cada hoja de reivindicaciones que, como consecuencia de una o varias modificaciones, se diferencia de la presentada originalmente.

Todas las reivindicaciones que aparecen una hoja de reemplazo deben estar numeradas con cifras arábigas. Así, cuando se elimina una reivindicación, las demás no deben ser numeradas nuevamente. En el caso de una nueva numeración, las reivindicaciones deben ser numeradas en forma sucesiva (normas administrativas, Item 205b)).

Las modificaciones deben estar redactadas en el idioma en que fue publicada la solicitud internacional.

¿Qué antecedentes deben acompañar a las modificaciones?

Escrito adjunto (Item 205b)):

Las modificaciones se deben presentar con un escrito adjunto.

El escrito adjunto no se publica junto con la solicitud internacional y las reivindicaciones modificadas. No se debe confundir con "aclaración según artículo 19(1)" (Ver abajo, "aclaración según artículo 19(1)").

El escrito adjunto puede estar redactado, a elección del solicitante, en idioma inglés o francés. En solicitaciones internacionales vertidas en idioma inglés, el escrito adjunto debe estar redactado asimismo en idioma inglés y en las solicitudes internacionales redactadas en idioma francés en idioma francés.

INSRTUCCIONES PARA EL FORMULARIO PCT/ISA/220 (continuación)

En el escrito adjunto deben estar indicadas las diferencias existentes entre las reivindicaciones de la versión presentada y las reivindicaciones modificadas. Así, para cada reivindicación de la solicitud internacional deben estar indicadas (indicaciones equivalentes para reivindicaciones distintas pueden estar aunadas), en particular, si:

i) la reivindicación no está modificada;
ii) la reivindicación fue eliminada;
iii) la reivindicación es nueva:
iv) la reivindicación reemplaza a una o a varias reivindicaciones de la versión presentada;
v) la reivindicación se origina en la división de una reivindicación de la versión presentada;

A continuación se indican ejemplos de cómo se deben aclarar modificaciones en el escrito adjunto:

1- [cuando en lugar de 48 reivindicaciones originales, luego de la modificación de algunas reivindicaciones existen 51 reivindicaciones]:
"Las reivindicaciones 1 a 29, 31, 32, 34, 35, 37 a 48 son reemplazadas por reivindicaciones modificadas con la misma numeración; las reivindicaciones 30, 33 y 36 quedan sin modificar; las reivindicaciones 49 a 51 están agregadas."

2- [cuando en lugar de 15 reivindicaciones originales, luego de la modificación de todas las reivindicaciones existen 11 reivindicaciones]:
"Las reivindicaciones modificadas 1 a 11 están en lugar de las reivindicaciones 1 a 15"

3- (cuando originalmente existen 14 reivindicaciones y las modificaciones consisten en la eliminación de algunas reivindicaciones y el agregado de nuevas reivindicaciones):
"Las reivindicaciones 1 a 6 y 14 están sin modificar; las reivindicaciones 7 a 13 son eliminadas; se agregan nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17. "O": se eliminan las reivindicaciones 7 a 13; se agregan nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17; todas las demás reivindicaciones quedan sin modificar."

4- [cuando se llevan a cabo distintos tipos de modificaciones]:
"Reivindicaciones 1 a 10 sin modificar; reivindicaciones 11 a 13, 18 y 19 eliminadas; reivindicaciones 14, 15 y 16 reemplazadas por la nueva reivindicación 14; reivindicación 17 dividida en las nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17, nuevas reivindicaciones 20 y 21 agregadas."

"Aclaración según artículo 19(1)" (Regla 46.4)

A las modificaciones se puede agregar una aclaración mediante la cual se explican las modificaciones y se exponen sus consecuencias sobre la descripción y los dibujos (los que, según el artículo 19(1), no pueden ser modificados).

La aclaración se publica junto con la solicitud internacional y las reivindicaciones modificadas.

La misma debe estar redactada en el idioma en que se publica la solicitud internacional.

La misma debe ser corta y no debe comprender más de 500 palabras cuando está redactada o traducida al idioma inglés.

La aclaración no se debe confundir con el escrito adjunto que indica las diferencias existentes entre las reivindicaciones de la versión original y las reivindicaciones modificadas, y no reemplaza al último. Se la debe presentar en una hoja separada y caracterizar como tal en el título, con preferencia, mediante las palabras "Aclaración según artículo 29(1)".

La aclaración no debe contener manifestaciones desmerecedoras acerca del informe de búsqueda internacional o del significado de las publicaciones mencionadas en este informe. Solo se puede hacer referencia a publicaciones indicadas en el informe de búsqueda internacional que se relacionan con una reivindicación determinada, en el contexto de una modificación de esta reivindicación.

Consecuencias de una solicitud ya presentada sobre el examen preliminar internacional

Cuando en el momento de la presentación de modificaciones según el artículo 19 ya se propuso una solicitud de examen preliminar internacional, el solicitante debería presentar al mismo tiempo, en su propio interés, junto con la presentación de las modificaciones ante la Oficina Internacional, una copia de las modificaciones ante el organismo encargado del examen preliminar internacional (ver regla 62.2 a), primera frase).

Consecuencias de las modificaciones desde el punto de vista de la traducción de la solicitud internacional al ingresar en la fase nacional

Se hace notar al solicitante que, al ingresar en la fase nacional, posible o adicionalmente a la traducción de las reivindicaciones en la versión original, se debe enviar una traducción de las reivindicaciones modificadas según el artículo 19 a los organismos establecidos / seleccionados.

Otros detalles acerca de las exigencias del organismo establecido / seleccionado se buscar en el tomo II del manual PCT para solicitantes.

PATENT COOPERATION TR ·:TY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
52143BWOM1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US 03/39079	09/12/2003	11/12/2002
Applicant		
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

[ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

[ ] contained in the international application in written form.

[ ] filed together with the international application in computer readable form.

[ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

[ ] furnished subsequently to this Authority in computer readble form.

[ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

[ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. [X] Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

[ ] the text is approved as submitted by the applicant.

[X] the text has been established by this Authority to read as follows:

2-AMINOCARBONYL-QUINOLINE COMPOUNDS AS PLATELET ADENOSINE DIPHOSPHATE RECEPTOR ANTAGONISTS

5. With regard to the abstract,

[X] the text is approved as submitted by the applicant.

[ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

[ ] as suggested by the applicant.

[ ] because the applicant failed to suggest a figure.

[ ] because this figure better characterizes the invention.

[ ] None of the figures.

International Application No
PCT/US 03/39079

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4709 C07D215/22 C07D413/12 C07D417/12 C07D409/12
C07D215/48 A61P9/10 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 739 886 A (LG CHEMICAL LIMITED) 30 October 1996 (1996-10-30) claims 1-4; example 51	1-23
Y	WO 94/18185 A (PENTAPHARM AG ;STUERZEBECHER JOERG (DE); VIEWEG HELMUT (DE); WIKST) 18 August 1994 (1994-08-18) claims 1,2,16; example 1	1-23

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 May 2004	11/05/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Schuemacher, A

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KAMM W ET AL: "TRANSPORT OF PEPTIDOMIMETIC THROMBIN INHIBITORS WITH A 3-AMIDINO-PHENYLALANINE STRUCTURE: PERMEABILITY AND EFFLUX MECHANISM IN MONOLAYERS OF A HUMAN INTESTINAL CELL LINE (CACO-2)" PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 18, no. 8, 2001, pages 1110-1118, XP009003114 ISSN: 0724-8741 figure 1; examples 10,11	1-23
Y	PIERCE A C ET AL: "Estimation of Binding Affinities for Selective Thrombin Inhibitors via Monte Carlo Simulations" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 44, no. 7, 2001, pages 1043-1050, XP002226501 ISSN: 0022-2623 figure 2; example 12	1-23
A	US 4 258 192 A (OKAMOTO SHOSUKE ET AL) 24 March 1981 (1981-03-24) claim 1; example 1	1-23
A	US 5 346 907 A (KERWIN, JAMES F., JR. ET AL) 13 September 1994 (1994-09-13) claim 1	1,17
P,X	WO 02/098856 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 12 December 2002 (2002-12-12) the whole document	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/39079

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 16 and 23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0739886 A	30-10-1996	AU 696380 B2	10-09-1998
		CA 2188690 A1	23-04-1998
		WO 9749673 A1	31-12-1997
		NZ 299659 A	19-12-1997
		AU 7048196 A	07-05-1998
		EP 0739886 A2	30-10-1996
		JP 2844329 B2	06-01-1999
		JP 8301833 A	19-11-1996
		JP 11005780 A	12-01-1999
		US 5747535 A	05-05-1998
		AT 251146 T	15-10-2003
		DE 69630160 D1	06-11-2003
		ES 2202385 T3	01-04-2004
		KR 173034 B1	30-03-1999
		US 5977114 A	02-11-1999
		US 5985899 A	16-11-1999
		RU 2142939 C1	20-12-1999
WO 9418185 A	18-08-1994	AT 223392 T	15-09-2002
		AU 5878194 A	29-08-1994
		CA 2133761 A1	18-08-1994
		WO 9418185 A1	18-08-1994
		CZ 9402459 A3	18-10-1995
		DE 59410179 D1	10-10-2002
		EP 0635008 A1	25-01-1995
		HU 68042 A2	22-03-1995
		JP 7509731 T	26-10-1995
		US 5607937 A	04-03-1997
US 4258192 A	24-03-1981	US 4201863 A	06-05-1980
US 5346907 A	13-09-1994	EP 0336356 A2	11-10-1989
		EP 0442878 A1	28-08-1991
		JP 3503650 T	15-08-1991
		WO 8910355 A1	02-11-1989
		CA 2062755 A1	08-01-1991
		EP 0480969 A1	22-04-1992
		GR 90100516 A ,B	10-12-1991
		IE 902295 A1	16-01-1991
		JP 4506660 T	19-11-1992
		PT 94623 A	20-03-1991
		WO 9100725 A2	24-01-1991
WO 02098856 A	12-12-2002	US 2003060474 A1	27-03-2003
		EP 1412349 A2	28-04-2004
		WO 02098856 A2	12-12-2002

559
547

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente *52143BWOM1*	**PROCEDER** Ver notificación del envío del informe de búsqueda internacional (formulario PCT/ISA/220), así como, en tanto corresponda, el siguiente punto 5.	
Referencia Internacional *PCT/US 03/39079*	Fecha de presentación Internacional *09/12/2003*	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) *11/12/2002*
Solicitante *SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT*		

Este informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por este organismo de búsquedas internacionales y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda internacional comprende, en total, ___4___ hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este informe

1. **Fundamentos del informe**

   a. Desde el punto de vista del idioma, la búsqueda internacional, en tanto no se indique otra cosa en este punto, fue llevada a cabo en el idioma en que se basa la solicitud internacional presentada.

   ☐ La búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre una traducción de la solicitud internacional presentada ante el organismo (regla 23.1 b)).

   b. Desde el punto de vista de los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, la búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre el protocolo de secuencias que

   ☐ está contenido en forma escrita en la solicitud internacional.
   ☐ fue presentado en forma legible por computadora junto con la solicitud internacional.
   ☐ fue presentado posteriormente ante el organismo por escrito.
   ☐ fue presentado posteriormente ante el organismo en forma legible por computadora.
   ☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencia expuesto posteriormente no supera el contenido revelado en la solicitud internacional en el momento de la presentación.
   ☐ se presentó la declaración de que las informaciones vertidas en forma legible por computadora se corresponden con el protocolo de secuencias escrito.

2. ☒ **Determinadas reivindicaciones no eran investigables** (ver campo I).

3. ☐ **Escasa uniformidad de la invención** (ver campo II).

4. Con respecto al título de la invención,

   ☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
   ☒ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

   Compuestos de 2-aminocarbonil-quinolinas como antagonistas de receptores de adenosina-difosfato de plaquetas

5. Con respecto al resumen,

   ☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
   ☒ el texto fue establecido por el organismo de acuerdo con la regla 38.2 b) de la versión indicada en el campo III. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo en el transcurso de un mes a partir de la fecha del envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

5. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de las ilustraciones: figura Nº _____

   ☐ como es sugerida el solicitante ☐ ninguno de los dibujos
   ☐ porque el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.
   ☐ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/US 03/39079

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

IPC 7 A61K31/4709 CO7D215/22 CO7D413/12 CO7D417/12 CO7D409/12 C07D215/48 A61P9/10 A61P7/02

Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)

IPC 7 CO7D

Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado

Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes considerados	Con referencia a reivindicación Nº
Y	*EP 0 739 886 A (LG CHEMICAL LIMITED) 30 de octubre de 1996(1996-10-30) reivindicaciones 1- 4; ejemplo 51*	*1 - 23*
Y	*WO 94/18185 A (PENTAPHARM AG; STUERZEBECHER JOERG (DE), VIEWEG HELMUT (DE); WIKST) 18 de agosto de 1994 (1994-08-18) reivindicaciones 1, 2, 16; ejemplo 1*	*1 – 23*
Y	*KAMM w ET AL: "TRANSPORT OF PEPTIDOMIMETIC THROMBIN INHIBITORS WITH A 3-AMIDINO-PHENILALANINE STRUCTURE: PERMEABILITY AND EFLUX MECHANISM IN MONOLAYERS OF A HUMAN INTESTINAL CELL LINE (CACO-2) PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, VOL. 18, Nº 8, 2001, PP. 1110 – 1118, XP009003114 ISSN: 0724-8741 figura 1; ejemplos 10, 11*	*1 - 23*

—///—

☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

* Categorías particulares indicadas en publicaciones

"A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante

"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional

"L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)

"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones

"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada

"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa

"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva

"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista

"&" publicación que es miembro de la misma familia

Fecha de finalización de la búsqueda internacional	Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
4 de mayo de 2004	*11/05/2004*
Nombre y Código Postal del Organismo de Búsqueda Internacional Oficina Europea de Patentes NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado Schuemacher, A

Formulario PCT/ISA/210 (hoja (2) (enero 2004)

559
529

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/US 03/39079

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes considerados	Con referencia a reivindicación Nº
Y	PIERCE E C ET AL: "Estimation of Binding Affinities for Selective Thrombin Inhibitors via Monte Carlo Stimulations" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US VOL 44, Nº 7, 2001, PP. 1043 – 1050 XP002226501 ISSN: 0022-2623 figura 2; ejemplo 12	1 - 23
A	US 4 259 192 A (OKAMOTO SHOSUKE ET AL) 24 de marzo de 1981 (1981-03-24) reivindicación 1; ejemplo 1	1 - 23
A	US 5 346 907 A (KERWIN, JAMES F., JR. ET AL) 13 de septiembre de 1994 (1994-09-13) reivindicación 1	1 - 23
P,X	WO 02/098856 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; ALEMANIA) 12 de diciembre de 2002 (2002-12-12) todo el documento	1 - 23

560
550

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/US 03/39079

Campo I Observaciones a las reivindicaciones que se comprobaron como no investigables (continuación del punto 2 de la hoja 1)

De acuerdo con el artículo 17(2)a), no se confeccionó ningún Informe de Búsqueda Internacional para determinadas reivindicaciones por los siguientes motivos:

1. ☒ reivindicaciones Nº
porque se refieren a objetos por los cuales el Organismo no está obligado a su investigación

A pesar de que las reivindicaciones 11 – 13 se refieren a un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano / animal, se llevó a cabo la búsqueda y se fundamentó en acciones alegadas del compuesto / composición.

2. ☐ reivindicaciones Nº
porque se refieren a partes de la solicitud Internacional que se corresponden tan poco con los requisitos preestablecidos que no se puede llevar a cabo una Búsqueda Internacional coherente

3. ☐ reivindicaciones Nº
porque se trata de reivindicaciones secundarias que no están redactadas de acuerdo con los ítem 2 y 3 de la regla 6.4(a).

Campo II Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del punto 2 de la hoja 1)

El Organismo de Búsqueda Internacional comprobó que esta solicitud Internacional comprende varias invenciones, a saber:

1. ☐ dado que el solicitante abonó en término las tasas de búsqueda adicionales, este Informe de Búsqueda Internacional se extiende a todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ dado que se pudieron llevar a cabo sin mayor esfuerzo las búsquedas para todas las reivindicaciones investigables, lo que hubiera justificado una tasa de búsqueda adicional, el Organismo no solicitó el pago de tal tasa.

3. ☐ dado que el solicitante abonó en término solo algunas de las tasas de búsqueda adicionales requeridas, este Informe de Búsqueda Internacional se extiende solo a las reivindicaciones para las cuales se abonó tales tasas, o sea, a las reivindicaciones Nº

4. ☐ El solicitante no abonó en término las tasas de búsqueda adicionales requeridas. El Informe de Búsqueda Internacional se limita por ello a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está vertida en las siguientes reivindicaciones:

Observaciones acerca de una oposición

☐ Las tasas adicionales fueron abonadas con oposición

☐ Las tasas adicionales fueron abonadas sin oposición

INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional: PCT/US 03/39079

564
551

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes			Fecha de la publicación
EP	0739886	A	30-10-96	AU	696380	B2	10-09-1998
				CA	2188690	A1	23-04-1998
				WO	9749673	A1	31-12-1997
				NZ	299659	A	19-12-1997
				AU	7048196	A	07-05-1998
				EP	0739886	A2	30-10-1996
				JP	2844329	B2	06-01-1999
				JP	8301833	A	19-11-1996
				JP	11005780	A	12-01-1999
				US	5747535	A	05-05-1998
				AT	251146	T	15-10-2003
				DE	69630160	D1	06-11-2003
				ES	2202385	T3	01-04-2004
				KR	173034	B1	30-03-1999
				US	5977114	A	02-11-1999
				US	5985899	A	16-11-1999
				RU	2142939	C1	20-12-1999
WO	9418185	A	19-08-1994	AT	223392	T	15-09-2002
				AU	5878194	A	29-08-1994
				CA	2133761	A1	18-08-1994
				WO	9418185	A1	18-08-1994
				CZ	9402459	A3	18-10-1995
				DE	59410179	D1	10-10-2002
				EP	0635008	A1	25-01-*1995
				HU	68042	A2	22-03-1995
				JP	7509731	T	26-10-1995
				US	5607937	A	04-03-1997
US	4258192	A	24-03-1981	US	4201863	A	06-05-1980
US	5346907	A	13-09-1994	EP	0336356	A2	11-10-1989
				EP	0442878	A1	28-08-1991.
				JP	3503650	T	15-08-1991
				WO	8910355	A1	02-11-1989
				CA	2062755	A1	08-01-1991
				EP	0480969	A1	22-04-1992
				GR	90100516	A,B	10-12-1991
				IE	902295	A1	16-01-1991
				JP	4506660	T	19-11-1992
				PT	94623	A	20-03-1991
				WO	9100725	A2	.24-01-1991
WO	02098856	A	12-12-2002	US	2003060474	A1	27-03-2003
				EP	1412349	A2	28-04-2004
				WO	02098856	A2	12-12-2002

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO)
ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE (OMPI)

PCT
(Patent Cooperation Treaty)

34, chemin des Colombettes - 1211 Geneva 20 - Switzerland
Tel (41-22) 338 9111 - Telex 412 912 ompi ch
PCT Facsimile (41-22) 338.8339

Facsimile/Télécopie

Date : 19 May 2005 (19.05.2005) **Fax: 510262 7095**

To : HERMENAU, Ronald, S.
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, CA 94804
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

File Reference: 52143BWOM1

From : Anne Mackie **Telephone: (41-22) 338 8088**
Email address: pct.infoline@wipo.int

Concerns: PCT/US2003/039079

Number of pages including cover sheet :

For the attention of Ms Melissa A Shaw

Further to your enquiry, I would like to inform you that republication of the above referenced international application is scheduled for 23 June 2005.

With best regards,

Anne Mackie
PCT Information Services Section

353

353

ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DE PROPIEDAD INTELECTUAL (WIPO)

PCT

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

34, chemin des Colombettes - 1211 Geneva 20, Suiza
Tel (41 22) 338 9111 – Telex 412 912 ompi ch
Facsimil Nº: (41-22) 338.8339

Facsimil

Fecha: 19 de mayo de 2005 (19.05.2005) Fax: 510262 7095

A: *HERMENAU, Ronald S.*
Berlex Biosciences
Corporate Patents
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, California 94806
Estados Unidos de América

Referencia de presentación: 52143BWOM1

De. Anne Mackie Teléfono: (41 22) 338 8088

Dirección E-mail: pct.infoline@wipo.int

Asunto: PCT/US 2003/039079

Cantidad de páginas, incluida la carátula:

Att. Ms. Melissa A Shaw

Con respecto a su solicitud, le informo que la republicación de la solicitud internacional mencionada arriba se hará el 23 de junio de 2005.

(Saludo de cortesía)

(Firmado)

Anne Mackie
PCT Information Services Section

May 16, 2005

BERLEX
making medicine work

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
SWITZERLAND

Via Facsimile
011 41 22 338 83 39

Berlex Biosciences

2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, CA 94804-0099
Phone: (510) 262-5000
Fax: (510) 262-7095

RE: International Patent Application No.: PCT/US2003/039079
International Filing Date: 09 December 2003 (09.12.2003)
Applicant: Schering Aktiengesellschaft
Priority Date: 11 December 2002 (11.12.2002)

Dear Sir or Madam:

We respectfully request to be advised via return facsimile the exact date of republication for the above-identified application. The PCT application was published without pages 13, 31, and 33 on 24 June 2004 (24.06.2004). A request for correction of the published application was filed on 09 May 2005 (09.05.2005).

If you do not know the exact date of republication, please advise us of the date you expect to have this information. If you have any questions or require further information in order to complete this request, please do not hesitate to contact us.

Thank you for your attention to this matter.

Best Regards,

Melissa A. Shaw

Melissa A. Shaw
Corporate Director

MAS/maf

565
555

BERLEX

16 de mayo de 2005

Oficina Internacional de WIPO
34, Chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20
Suiza

Via Facsimil
011 41 22 338 83 39

Berlex Biosciences

2600 Hilton Drive
P.O. Box 4099
Richmond, CA 94804-0099
Tel.: (510) 262 5000
Fax: (510) 262-7095

Asunto: Solicitud de Patente Internacional Nº: PCT/US 2003/039079
Fecha de presentación internacional: 09 de diciembre de 2003 (09.12.2003)
Solicitante: Schering Aktiengesellschaft
Fecha de prioridad: 11 de diciembre de 2002 (11.12.2002)

De nuestra consideración:

Solicitamos respetuosamente ser informados *vía* retorno por facsimil la fecha exacta de republicación de la solicitud identificada arriba. La solicitud PCT fue publicada sin las páginas 13, 31 y 33 el 24 de junio de 2004 (24.06.2004). Una petición para la corrección de la solicitud publicada fue presentada el 09 de mayo de 2005 (09.05.2005).

En caso de que no conozcan la fecha exacta de publicación, rogamos informarnos la fecha aproximada en que dispondrán de esta información. En caso de alguna duda o si requieren más información a los fines de completar esta petición, ropgamos hacernoslo saber.

Gracias por vuestra atención en este caso.

(Saludo de cortesía)

(Firmado)

Melssa A Shaw
Corporate Director

MAS/maf

Sch 556

Our File No. 52143BWOM1

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

International Application No.	International Filing Date	Priority Date Claimed
PCT/US03/39079	09 December 2003	11 December 2002

Title of Invention
Platelet Adenosine Diphosphate Receptor Antagonists

Applicant(s)
Schering Aktiengesellschaft et al.

International Bureau of WIPO
PCT Receiving Office Section
34, Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20 (Switzerland)

cc: US/RO

VIA FACSIMILE
41-22-910-0610

REQUEST FOR INVENTOR CHANGE OF ADDRESS UNDER PCT RULE 92*bis*.1

Dear Sir:

Pursuant to PCT Rule 92*bis*.1, please amend the residence address of Applicant/Inventor of Record, YUAN, Shendong, 3400 Richmond Parkway, Apt. #1409, Richmond, California 94806 to:

-- 2328 Élan Lane, San Ramon, California 94583 --

It is noted that this request is made pursuant to Rule 92*bis*.1 before the time limit referred to in Article 39(1). It is respectfully requested that the change be entered.

Respectfully submitted,

Date: 6/24/04

Ronald S. Hermenau
Attorney for the Applicant(s)
Registration No. 34,620

BERLEX BIOSCIENCES
Corporate Patents
2600 Hilltop Drive
Richmond, California 94806
(510) 262-5000

PCT/US2003/039079

567
557

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HERMENAU, Ronald, S.
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, CA 94804
United States of America

Date of mailing (day/month/year)	
07 July 2004 (07.07.2004)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
52143BWOM1	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/US2003/039079	09 December 2003 (09.12.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
YUAN, Shendong 3400 Richmond Parkway, Apt. #1409 Richmond, CA 94806 United States of America	CN	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
YUAN, Shendong 2328 Elan Lane San Ramon, CA 94583 United States of America	CN	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[X] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Frédéric SONTAG (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Telephone No. (41-22) 338 8391

PATENT COOPERATION TREATY

Sht 558

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HERMENAU, Ronald, S.
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, CA 94804
United States of America

Date of mailing (day/month/year)	
07 July 2004 (07.07.2004)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
52143BWOM1	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/US2003/039079	09 December 2003 (09.12.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
YUAN, Shendong 3400 Richmond Parkway, Apt. #1409 Richmond, CA 94806 United States of America	CN	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
YUAN, Shendong 2328 Elan Lane San Ramon, CA 94583 United States of America	CN	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[X] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Frédéric SONTAG (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.88.70	Telephone No. (41-22) 338 8391

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

559

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e Instrucciones Administrativas , sección 422)

A:
HERMENAU, Ronald S.
Berlex Biosciences
Corporate Patents
2600 Hilltop Drive
Richmond, California 94806
(510) 262-5000
US

Fecha de envío *(día/mes/año)*:
07 de julio de 2004 (07.07.2004)

Referencia del solicitante o del agente:
52143BWOM1

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional Nº:
PCT/US 03/39079

Fecha de presentación *(día/mes/año)*:
09 de diciembre de 2003 (09.12-2003)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:
☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y dirección:
YUAN, Shendong
3400 Richmond Parkway, Apt. · 1409
Richmond, CA 94806
Estados Unidos

País de Nacionalidad: *CN*
País de Residencia: *US*
Teléfono Nº:
Facsímil Nº:
Telex Nº:

2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:
☐ la persona ☒ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y dirección:
Yuen Shendong
2328 Elan Lane
San Ramon, CA 94583
Estados Unidos

País de Nacionalidad: *CN*
País de Residencia: *US*
Teléfono Nº:
Facsímil Nº:
Telex Nº:

3. Otras observaciones, si son necesarias:

4. Se envía una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina receptora
☐ el Organismo de Búsqueda Internacional
☐ el Organismo del Examen Preliminar Internacional
☒ las Oficinas concernientes designadas
☐ las Oficinas concernientes seleccionadas
☐ otros:

Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Suiza

Facsímil Nº: (41-22) 338.89.70

Funcionario autorizado:
Frédéric SONTAG (Fax 338 8970)

Teléfono Nº: (41-22) 338 8391

Formulario PCT/IB/306 (marzo 1994)

Our File No. 52143BWOM1

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

International Application No.	International Filing Date	Priority Date Claimed
PCT/US2003/039079	09 December 2003 (09.12.2003)	11 December 2002 (11.12.2002)

Title of Invention
Platelet Adenosine Diphosphate Receptor Antagonists

Applicant(s)
Schering Aktiengesellschaft et al.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, SWITZERLAND

cc: US/RO

REQUEST FOR CORRECTION OF PUBLISHED APPLICATION

Dear Sir:

Upon a review of the published application concerning the above-identified International application, Applicants wish to bring to the attention of the IB that pages 13, 31, and 33 of the description indicate "Missing Upon Time of Publication". Applicants attest that pages 13, 31, and 33 of 62 sheets were verifiably submitted and received as shown on the enclosed copy of the postcard that was originally submitted with the International application when filed. Furthermore, Sheet No. 7 on the PCT Request also lists that 62 sheets of the description were submitted. Please find enclosed a copy of Sheet No. 7 of the PCT Request, as well as a copy of the specification as filed.

Applicants respectfully request that the International Bureau of WIPO issue a corrected version of the published application with pages 13, 31, and 33 included.

Respectfully submitted,

Date: May 9, 2005

Melissa A. Shaw
Attorney for the Applicant(s)
Registration No. 38,301

Enclosure: Copy of Postcard as filed (1 sheet)
Copy of Specification as filed (62 sheets/description, 19 sheets/claims, 1 sheet/abstract)

BERLEX BIOSCIENCES
Corporate Patents
2600 Hilltop Drive
Richmond, California 94806
(510) 262-5000

Mary Ann Flores
Berlex Biosciences
Corporate Patents
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, California 94804-0099

NEW INTERNATIONAL APPLICATION
UNITED STATES RECEIVING OFFICE

Case No.:	52143BWOM1
Serial No.:	Not Yet Known
Filing Date:	Herewith
Attorney or Agent:	Ronald S. Hermenau
Document(s):	Transmittal Letter, PCT Request (7 sheets), Fee Calculation Sheet (in duplication), Specification (82 sheets), Claims (19 sheets), Abstract (1 sheet), Copy of General Power of Attorney.
Date Sent to USPTO	December 9, 2003
Via Express Mail:	ER 214062345US

JT20 Rec'd PCT/PTO 09 DEC 2005
PCT/US 03/39079

This international application contains:		
(a) in paper form, the following number of sheets:		
request (including declaration sheets)	:	7
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	:	62
claims	:	19
abstract	:	1
drawings	:	0
Sub-total number of sheets	:	89
sequence listings	:	
tables related thereto	:	
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)		
Total number of sheets	:	89
(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))		
(i) ☐ sequence listings		
(ii) ☐ tables related thereto		
(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(i))		
(i) ☐ sequence listings		
(ii) ☐ tables related thereto		
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the		
☐ sequence listings:		
☐ tables related thereto:		
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		

This international application is accompanied by the following item(s) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)*:		Number of items
1. ☒ fee calculation sheet	:	1
2. ☐ original separate power of attorney	:	
3. ☐ original general power of attorney	:	
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any:	:	1
5. ☐ statement explaining lack of signature	:	
6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:	
7. ☐ translation of international application into *(language)*:	:	
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	
9. ☐ sequence listings in computer readable form *(indicate type and number of carriers)*		
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13*ter* only (and not as part of the international application)	:	
(ii) ☐ *(only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13*ter*	:	
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column	:	
10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings *(indicate type and number of carriers)*		
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-*quater*) only (and not as part of the international application)	:	
(ii) ☐ *(only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-*quater*)	:	
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:	
11. ☐ other *(specify)*: Transmittal, Postcard	:	

Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: ENGLISH

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

Ronald S. Hermenau

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

5243 Letter to TB dated May 9, 2005

563

Shipment Receipt

(Keep this for your records.)

Transaction Date 09 May 2005

Address Information

Ship To:	**Shipper:**	**Ship From:**
World Intellectual Property Org International Bureau of WIPO 41-22 730 91 11 34, Chemin des Colombettes 1211 Geneva 20 SWITZERLAND	Berlex Biosciences Mary Ann Flores (510) 669-4529 2600 Hilltop Drive Corporate Patents Richmond CA 94806 UNITED STATES	Berlex Biosciences Mary Ann Flores (510) 669-4529 2600 Hilltop Drive Corporate Patents Richmond CA 94806 UNITED STATES

Shipment Information

Service:	UPS Express
*Guaranteed By:	End of Day, Wed. 11 May 2005
Shipment ID:	8985E5V4RMF
Actual Weight:	Letter
Billable Weight:	Letter
Description of Goods:	Documents

Shipping: **39.42

Package Information

Package 1 of 1

Tracking Number:	1Z8985E56696266127
Package Type:	UPS Letter

Billing Information

Payment Method:	Bill Sender: 8985E5	
Total:	**All Shipping Charges in USD**	**39.42

Note: The displayed rate is for reference purposes and does not include applicable taxes.

*For delivery and guarantee information, see the UPS Service Guide. To speak to a customer service representative, call 1-800-PICK-UPS for domestic services and 1-800-782-7892 for international services.

** Rate includes a fuel surcharge.

Responsibility for Loss or Damage

Unless governed by the Convention for the Unification of Certain Rules Relating to International Transportation by Air (Warsaw Convention), the Convention on the Contract for the International Carriage of Goods by Road (CMR Convention) or other mandatory law, UPS's liability for damage, loss or delay of this shipment is limited to a maximum of US$100 (or local currency equivalent) or as otherwise limited by the UPS Terms and Conditions of Carriage/Service for the country of origin of this shipment. No protection for loss or damage of this shipment in excess of the amount pursuant to the previous sentence is provided unless the shipper declares a higher value for carriage and pays an additional charge. If the shipper declares a higher value for carriage and pays the applicable charge, then liability shall be limited to proven damages of not more than the sum so declared. If C.O.D. is available for this shipment, the entry of a C.O.D. amount is not a declaration of value for carriage, and all checks or other negotiable instruments tendered in payment of C.O.D. amounts will be accepted by UPS at shipper's risk. UPS does not accept for transportation packages

SDY
564

with a value of more than US$50,000 (or the local currency equivalent) if payment is made with (or guaranteed by) a UPS account number, US$5,000 (or the local currency equivalent) if payment for this shipment is made with a credit card (and not guaranteed by a UPS account number), US$999 (or the local currency equivalent) for shipments having an origin in the Bahamas, Costa Rica, Guatemala, New Zealand or Panama or as otherwise limited by the UPS Terms and Conditions of Carriage/Service for the country of origin of this shipment. Claims not made within the time limits set forth in the applicable Terms and Conditions of Carriage/Service shall be deemed waived. UPS shall not be liable for any special, incidental, or consequential damages. There are no stopping places which are agreed upon at the time of tender of the shipment, and UPS reserves the right to route the shipment in any way UPS deems appropriate. Where allowed by law, the shipper authorizes UPS to act as forwarding agent for export control and customs purposes. Shipper states this shipment complies with all laws, including applicable provisions of US Export Administration Regulations. Diversion contrary to U.S. law prohibited. **All shipments are subject to the Terms and Conditions of Carriage/Service for the country of origin, which can be found at www.ups.com.**

Nuestra presentación N° 52143BWOM1

en la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

Solicitud internacional N°	Fecha de presentación internacional	Fecha de prioridad reivindicada
PCT/US 03/39079	*9 de diciembre de 2003*	*11 de diciembre de 2002*

Título de la invención

Antagonista del receptor de adenosina-difosfato de plaquetas

Solicitante(s)

Schering Aktiengesellschaft et al.

International Bureau of WIPO
34, Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20 (Swizerland)

cc: US/RO

SOLICITUD DE CORRECCIÓN DE SOLICITUD DE PUBLICADA

De nuestra consideración:

Al revisar la solicitud publicada acerca de la solicitud internacional mencionada arriba, los solicitantes son advertidos por el IB que las páginas 13, 31 y 33 de la descripción indican "perdidas en ocasión de la publicación". Los solicitantes dan fe de que las páginas 13, 31 y 33 de 62 hojas fueron verificablemente remitidas y recibidas, tal como muestra la copia adjunta de la carta remitida originalmente con la solicitud internacional cuando la misma fue presentada. Además, la hoja N° 7 de la solicitud PCT también lista que fueron remitidas 62 hojas de la descripción. Rogamos encontrar adjunta una copia de la hoja 7 de la solicitud PCT, así como una copia de la especificación, tal como fue presentada.

Los solicitantes solicitan respetuosamente que la Oficina Internacional de WIPO edite una versión corregida, incluyendo las páginas 13, 31 y 33, de la solicitud publicada.

(Saludo de cortesía)

Fecha: 9 de mayo de 2005

(Firmado)

Melissa A. Shaw
Representante de (los) solicitante(s)
Registro N° 38,301

Adjunto: Copia de la carta, tal como fue presentada
Copia de la especificación, tal como fue presentada (62 hojas/descripción, 19 hojas/reivindicacines, 1 hoja/resumen)

BERLEX BIOSCIENCES
Corporate Patents
2600 Hilltop Drive
Richmond, California 94806
(510) 262-5000

566

Mary Ann Flores
BERLEX BIOSCIENCES
Corporate Patents
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, California 94806-0099

OFICINA RECEPTORA EN ESTADOS UNIDOS
DE NUEVAS SOLICITUDES INTERNACIONALES

Caso Nº:	52143BWOM1
Serie Nº:	Sin conocer aún
Fecha de presentación:	Incuida
Abogado o agente:	Ronald S. Hermenau
Documento(s):	Carta remitida, Solicitud PCT (7 hojas), hoja de cálculo de tasas (por duplicado), Especificación (62 hojas), reivindicaciones (19 hojas), resumen (1 hoja), copia del poder general del abogado.
Fecha de envio a USPTO	9 de diciembre de 2003
***Vía* Correo Expreso:**	ER 214062345 US

5777
567

Campo Nº IX — Listado de verificación; Lengua de presentación

Esta solicitud internacional contiene:		Esta solicitud internacional está acompañada por los ítem siguientes *(marcar abajo los casilleros aplicables e indicar en la columna derecha la cantidad de cada ítem)*:		Cantidad de ítem
a) en forma de papel, la siguiente cantidad de hojas		1. ☒	Hoja de cálculo de tasas	1
Solicitud (*incluyendo hojas de declaración*)	7	2. ☐	Poder separado original del agente	
Descripción (*excluyendo listados de secuencias y/o tablas relacionadas con los mismos*)	62	3. ☐	Poder general original del agente	
Reivindicaciones	19	4. ☒	Copia del poder general del agente, Nº de referencia si existe:	1
Resumen	1	5. ☐	Declaración explicando la falta de firma	
Ilustraciones	0	6. ☐	Documento(s) de prioridad identificado(s) en el campo: VI como ítem:.....	
Subtotal cantidad de hojas	89	7. ☐	Traducción de la solicitud internacional al (idioma):	
Listados de secuencias		8. ☐	Indicaciones separadas concernientes a organismos u otro material biológico depositados	
Tablas relacionadas		9. ☒	Listados de secuencias en forma legible por computadora *(indicar tipo y cantidad de soportes)*	
(para ambos, cantidad real de hojas si está presentado en forma de papel, esté o no presentado también en forma legible por computadora; ver (c) más abajo)		(i) ☐	Copia suministrada solo a los fines de la búsqueda internacional, según la regla 13*ter* (y no como parte de la solicitud internacional)	
		(ii) ☐	*(solo si el casillero (b)(i) o (c)(i) está marcado en la columna izquierda)* copias adicionales, incluyendo, cuando corresponde, la copia destinada a la búsqueda internacional según la regla 13*ter*	
Total cantidad de hojas	89	(iii) ☐	Junto con declaraciones relevantes para identificar la(s) copia(s) con los listados de secuencias mencionados en la columna izquierda	
b) ☐ Solo en forma legible por computadora (Sección 80(a)(i))		10. ☐	Tablas en forma legible por computadora relacionadas con los listados de secuencias *(indicar tipo y cantidad De soportes)*	
(i) ☐ Listados de secuencias		(i) ☐	Copia suministrada solo a los fines de la búsqueda internacional, según la regla 802 (b-*quater*) (y no como parte de la solicitud internacional)	
(ii) ☐ Tablas relacionadas		(ii) ☐	*(solo si el casillero (b)(ii) o (c)(ii) está marcado en la columna izquierda)* copias adicionales, incluyendo, cuando corresponde, la copia destinada a la búsqueda internacional según la regla 802 (b-*quater*)	
c) ☐ También en forma legible por computadora (Sección 80(a)(ii))		(iii) ☐	Junto con declaraciones relevantes para identificar la(s) copia(s) con las tablas mencionadas en la columna izquierda	
(i) ☐ Listados de secuencias		11. ☐	Otros *(especificar)*: transmisión	
(ii) ☐ Tablas relacionadas				
Tipo y cantidad de soportes (disquete, CD-ROM- CD-R, u otro)				
En los cuales están contenidos los ☐ Listados de secuencias ☐ Tablas relacionadas				
Las copias adicionales deben ser indicadas en los ítem 9(ii) y/o 10 (ii), en la columna derecha)				
Figura de las ilustraciones que pueden acompañar el resumen		Lengua de presentación de la Solicitud Internacional		Inglés

Campo Nº X — Firma del solicitante, agente o representante común

Próximo a cada una de las firmas indicar el nombre de la persona, firmante y la capacidad por la cual firma (si tal capacidad no es obvia por lectura de la solicitud)

Firmado
Ronald S. Hermenau

Para uso exclusivo de la Oficina Receptora

1. Fecha de recepción real de la solicitud internacional pretendida:		2. Ilustraciones ☐ Recibidas ☐ No recibidas
3. Fecha corregida de la recepción real debido a escritos o ilustraciones que completan la solicitud internacional pretendida y recibidos más tarde pero en término:		
4. Fecha de recepción en término de las correcciones requeridas según artículo PCT 11(2):		
5. Organismo de Búsqueda Internacional (*cuando dos o más son competentes*): *ISA/*	6. ☐ Transmisión de copia de búsqueda demorada hasta el pago de la tasa de búsqueda	

Para uso exclusivo de la Oficina Internacional

Fecha de recepción de la copia registrada por la Oficina Internacional:

Recepción de Envío

(Guardar para su archivo)

Fecha de transacción: 09 de mayo de 2005

Información de la dirección:

Enviar a:	**Enviado por:**	**Remitido por:**
World International Property Org. International Bureau of WIPO 41-22 730 91 11 34, Chemin des Colombettes 1211 Geneva 20 SWITZERLAND	Berlex Biosciences Mary Ann Flores (510) 669-4529 2600 Hilton Drive Corporate Patents Richmond, CA 94806 ESTADOS UNIDOS	Berlex Biosciences Mary Ann Flores (510) 669-4529 2600 Hilton Drive Corporate Patents Richmond, CA 94806 ESTADOS UNIDOS

Información de envío

Servicio:	UPS Fin del día, miércoles 11de mayo de2005
*Garantizado por:	8985ESV4RMF
Identificación de envío:	Carta
Peso real:	Carta
Peso facturable:	Documentos
Descripción de los bienes:	
Embarque:	**39.42

Información de empaque:

Paquete 1 de 1

Número de seguimiento:	1Z8985E56696266127
Tipo de paquete:	Carta UPS

Información de facturación

Forma de pago:	Envío de factura: *8985ES*	
Total:	**Todos los cargos de envío en USD:**	****39.42**

Nota: el monto indicado es de referencia y no incluye tasas aplicables.

* Para informaciones del envío y de la garantía ver la UPS Service Guide. Para conectar un representante del servicio al cliente, llamar 1-800-PICK UP-UPS para servicio doméstico y 1-800-782-7892 para servicio internacional.

** El monto incluye un recargo por combustibles

Responsabilidad por pérdida o daños

A no ser que esté gobernado por la Convención de Unificación de ciertas reglas concernientes al Transporte Internacional por aire (Convención de Varsovia), la Convención del Contrato para el transporte Internacional de bienes por carretera (CMR Convention) u otras leyes mandatarias, la responsabilidad de UPS por daños, pérdida o retraso de este envío está limitado a un máximo de US$ 100 (o el equivalente en moneda local), o de otra manera, limitada por los Términos y Condiciones UPS de transporte/servicio para el país de origen de este envío. No se provee ninguna protección por pérdida o daños de este envío que superen el monto previsto en la frase previa , a menos que el remitente declare un valor más alto a transportar y pague un cargo adicional. Si el remitente declara un valor mayor a transportar y paga el cargo aplicable, entonces la responsabilidad queda limitada a daños probados de no mayor valor que la suma declarada. Si se dispone de C.O.D. para este envío, el ingreso de un monto C.O.D. no es una declaración del valor a transportar, y todos los cheques u otros instrumentos negociables extendidos para pagar de montos C.O.D. son aceptados por UPS a riesgo del remitente. UPS no acepta, para ser transportados, paquetes de un valor superior a US$ 50.000 (o el equivalente en monedad local) si el pago se realiza (o garantiza) con un número de cuenta UPS, de US$ 5.000 (o el equivalente en monedad local) si el pago se realiza para este envío con una tarjeta de crédito (y no garantizado por una cuenta UPS), o de 999 US$ (o el equivalente en monedad local) si el envío está originado en Las Bahamas, Costa Rica, Guatemala, Nueva Zelanda o Panamá, o por otro lado limitado por los Términos y Condiciones UPS de transporte/servicio para el país de origen de este envío. Los reclamos no efectuados dentro del plazo expresados en los términos y condiciones de transporte/servicio serán considerados no exigibles. UPS no será responsable por ningún daño especial, incidental o consecuente. No existen estaciones intermedias a acordar en el

momento de presentar el envío, y UPS se reserva el derecho de dirigir el envío de cualquier manera que UPS considere apropiada. Cuando está permitido por la ley, el remitente autoriza a UPS a actuar como agente gestor para el control de la exportación y para propósitos impositivos. El remitente declara que el envío cumple con todas las leyes, incluyendo disposiciones de regulación de la US Export Administration.
Están prohibidos los desvíos contrarios a la ley de los Estados Unidos. Todos los envíos están sujetos a los Términos y Condiciones de transporte/servicio para el país de origen de este envío, los que pueden ser consultados en www.ups.com.

569

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

HERMENAU, Ronald, S.
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, CA 94804
United States of America

Date of mailing (day/month/year)	IMPORTANT NOTIFICATION
04 March 2004 (04.03.2004)	
Applicant's or agent's file reference	**International application No.**
52143BWOM1	PCT/US2003/039079

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (for all designated States except US)
BRYANT, Judi et al (for US)

International filing date	:	09 December 2003 (09.12.2003)
Priority date(s) claimed	:	11 December 2002 (11.12.2002)
Date of receipt of the record copy by the International Bureau	:	16 February 2004 (16.02.2004)
List of designated Offices	:	

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

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- [X] time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- [X] confirmation of precautionary designations (if applicable)
- [ ] requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: Maria KIRCHNER (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.88.70	Telephone No. (41-22) 338 8058

ANNEX TO FORM PCT/IB/301

International application No.
PCT/US2003/039079

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this Notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office where a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette("Section IV" part published on a weekly basis), to the PCT Newsletter (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the PCT Applicant's Guide (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages the site including those of the Gazette, Newsletter and Guide, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date (this time limit may not be extended). If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. The Notice of confirmation and payment must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within the time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Notificación de Recepción de Copia Registrada

(Regla PCT 24.2(a))

De la OFICINA INTERNACIONAL

A:
Hermanau, Ronald S.
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, CA 94804
USA

Fecha de envío (día/mes/año): *04 de marzo de 2004 (04.03.2004)*	**NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**
Referencia del solicitante o del agente: *52143BWOM1*	Solicitud Internacional Nº: *PCT/US 2003/039079*

Se notifica al solicitante por este medio que la Oficina Internacional ha recibido la copia registrada de la Solicitud Internacional, como se detalla abajo.

Nombre(s) del(los) solicitante(s) y países para los cuales son solicitados

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (para todos los estados designados excepto US)
BRYANT, Judi et al. (para US)

Fecha de recepción: *09 de diciembre de 2003 (09.12.2003)*
Fecha de prioridad reivindicada: *11 de diciembre de 2002 (11.12.2002)*

Fecha de recepción de la copia registrada por La Oficina Internacional: *16 de febrero de 2004 (16.02.2004)*

Lista de Oficinas designadas:

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

ATENCIÓN

El solicitante debe verificar cuidadosamente los datos que aparecen en esta notificación. En caso de cualquier discrepancia entre estos datos y las indicaciones en la solicitud internacional, el solicitante debe informar inmediatamente a la Oficina Internacional.

Adicionalmente, la atención del solicitante debe dirigirse a la información contenida en el anexo, referente a:

☒ plazos para ingresar en la fase nacional: ver Información Importante (como la de abril 2002)

☒ confirmación de designaciones preventivas (si corresponde)

☐ requerimientos con respecto a documentos de prioridad (si corresponde)

Se envía una copia de esta notificación a la Oficina receptora y al Organismo de Búsqueda Internacional.

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: *Marie KIRCHNER (Fax 338 8970)*
Facsimil Nº: (41-22) 338.89.70	Teléfono Nº: *(41-22) 338 8056*

ANEXO DEL FORMULARIO PCT/IB/301

Solicitud Internacional Nº:
PCT/US 2003/039079

583
573

INFORMACIÓN DE PLAZOS PARA INGRESAR EN LA FASE NACIONAL

Se recuerda al solicitante que la "fase nacional" debe ser ingresada ante cada una de las oficinas designadas indicadas en la carátula de esta notificación mediante el pago de tasas nacionales y suministrando traducciones, tal como está prescripto por los artículos 22 y 39 y las leyes nacionales aplicables . Además, el solicitante debe cumplir con otros requerimientos especiales aplicables de determinadas oficinas. Es responsabilidad del solicitante asegurar que los pasos necesarios para ingresar en la fase nacional están ejecutados en el tiempo establecido. La mayoría de las oficinas no expiden recordatorios para los solicitantes con respecto al ingreso en la fase nacional.

El plazo aplicable para ingresar en la fase nacional es, con sujeción a lo que dice el siguiente párrafo, de 30 meses a partir de la fecha de prioridad, no solo con respecto a cualquier oficina seleccionada en la que se presentó una demanda de Examen Preliminar Internacional antes de la expiración de 19 meses a partir de la fecha de prioridad (ver artículo 39(1)), sino también, en ausencia de la presentación de tal demanda, con respecto a cualquier oficina designada en la cual se aplica el artículo 22(1), modificado en sus efectos a partir del 1 de abril de 2002, en relación con tal oficina designada. Para mayores detalles, ver la PCT Gazette Nº 44/2001, del 1 de noviembre de 2001(, pp. 19926, 19932 y 19934, así como los ejemplares de PCT Newsletter, octubre y noviembre de 2001 y febrero 2002.

En la práctica, los plazos distintos a 30 meses se aplican continuadamente, para varios períodos de tiempo, con respecto a determinadas oficinas designadas o seleccionadas. Para actualizaciones normales de los plazos aplicables (20, 21, 30 o 31 meses, u otros plazos), oficina por oficina, remítase a la PCT Gazette (parte "Section IV", publicada semanalmente), al PCT Newsletter (mensual) y a los capítulos nacionales relevantes que figuran en el volumen II la Guía PCT del Solicitante (del cual la versión en papel se actualiza usualmente dos veces al año y la versión de Internet semanalmente). Finalmente, en el sitio de Internet de WIPO está disponible una tabla acumulativa de todos los tiempos límites aplicables para ingresar en la fase nacional, mediante vínculos con varias páginas, el sitio incluye aquellos de Gazette, Newsletter y guía, en http://wipo.int.pct/en/index/html.

La información acerca de los requerimientos para presentar una demanda de Examen Preliminar Internacional se encuentra en la Guía PCT del Solicitante, volumen I/A, capítulo IX. Hacemos notar que solo un solicitante que tenga la nacionalidad o sea residente de un país signatario del PCT comprometido por el capítulo II posee los derechos para presentar la demanda de Examen Preliminar Internacional (actualmente, todos los estados signatarios del PCT están comprometidos por el capítulo II).

CONFIRMACIÓN DE DESIGNACIONES PREVENTIVAS

Esta notificación lista solo designaciones específicas realizadas bajo la regla 4.9(a) en el requerimiento. Es importante verificar que estas designaciones sean correctas. Los errores en la designación pueden ser corregidos cuando las designaciones preventivas fueron efectuadas según la regla 4.9(b). Se recuerda por este medio al solicitante que toda designación preventiva debe ser confirmada de acuerdo con la regla 4.9(c) antes de la expiración de 15 meses a partir de la fecha de prioridad (este plazo no será extendido). Si no se confirma, será automáticamente considerada como abandonada por el solicitante. No existirán recordatorios ni invitaciones. La confirmación de una designación consiste en la presentación de un escrito especificando el estado designado concerniente (con indicación del tipo de protección o tratamiento deseado) y el pago de las tasas de designación y de confirmación. El escrito de confirmación y el pago deben llegar a la oficina receptora en el plazo de 15 meses.

REQUERIMIENTOS CON RESPECTO A LOS DOCUMENTOS DE PRIORIDAD

Para los solicitantes que aún no cumplieron con los requerimientos con respecto a los documentos de prioridad, se les recuerda lo siguiente.

Cuando se reivindica la prioridad de una solicitud nacional, regional o internacional anterior, el solicitante debe enviar una copia de tal solicitud anterior, certificada por el Organismo al cual fue presentado ("el documento de prioridad") a la oficina receptora (que lo transmitirá a la Oficina Internacional) o directamente a la Oficina Internacional) antes de la expiración del 16 meses a partir de la fechas de prioridad, estableciendo que todo documentos de prioridad ha sido enviado a la Oficina Internacional antes de la fecha de la publicación internacional o de la solicitud internacional, en cuyo caso tal documento será considerado como haber sido recibido por la Oficina Internacional el último día del termino de 16 meses (regla 17.1(a)).

Cuando el documento de prioridad es distribuido por la oficina receptora, el solicitante puede, en lugar de enviar el documento de prioridad, requerir de la oficina receptora que prepare y transmita el documento de prioridad a la Oficina Internacional. Tal requerimiento debe ser efectuado antes de la expiración del plazo de 16 meses y puede quedar sujeto por la oficina receptora al pago de una tasa (regla 17.1(b)).

Si el documento de prioridad concerniente no es enviado a la Oficina Internacional o si no se efectuó el requerimiento a la oficina receptora de que prepare y transmita el documento de prioridad (y se pagó la correspondiente tasa, si es pertinente) dentro del plazo aplicable bajo los párrafos precedentes, un estado designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad, pues está establecido que tal estado no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad concerniente antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un tiempo límite razonable con las circunstancias.

Cuando se reivindican varias prioridades, la fecha de prioridad a ser considerada para el propósito de computar el plazo de 16 meses es la fecha de presentación de la solicitud más antigua por la que se reivindica prioridad.

584
574

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación concerniente al envío o transmisión del Documento de prioridad

(Instrucciones Administrativas PCT, sección 411)

A:

Hermenau, Ronald S.
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, CA 94804
USA

Fecha de envío (día/mes/año): *04 de abril de 2004 (04-03-2004)*	
Referencia del solicitante o del agente: *52148BWOM1*	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional Nº: *PCT/US 2003/039079*	Fecha de presentación (día/mes/año): *09 de diciembre de 2003 (09.12-2003)*
Fecha de publicación internacional (día/mes/año): *Aún sin publicar*	Fecha de prioridad (día/mes/año): *11 de diciembre de 2002(11.12.2002)*
Solicitante: *SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.*	

1. Por medio de este formulario, que reemplaza cualquier notificación concerniente a envío o transmisión de documentos de prioridad realizada previamente, se notifica al solicitante de la fecha de recepción por la Oficina Internacional del(los) documento(s) que se refieren a la(s) solicitud(es) anterior(es) cuya prioridad es reclamda. En tanto no aparezca un asterisco próximo a la fecha de recepción o las letras "NR" en la columna derecha, el documento de prioridad concerniente ha sido enviado o transmitido al Organismo Internacional, en cumplimiento de la PCT 17.1(a) o (b).

2. (si corresponde) Las letras NR que aparecen en la columna derecha denotan un documento de prioridad que, en la fecha de envío de este formulario, aún no ha sido recibido por la Oficina Internacional según la regla 17,1 (a) o (b). Cuando, según la regla 17.1(a), el documento de prioridad debe ser enviado por el solicitante a la Oficina receptora o al Organismo Internacional pero el solicitante no realizó el envío del documento de prioridad en el plazo correspondiente a tal regla, el solicitante debe dirigir su atención a la regla 17.1(c), la que establece que ninguna Oficina designada no debe hacer caso omiso de la reivindicación de prioridad concerniente antes de dar al solicitante una oportunidad, antes de entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad dentro de un plazo razonable con las circunstancias.

3. (si corresponde) Un asterisco que aparece próximo a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, denota un documento de prioridad enviado o transmitido a la Oficina Internacional que no cumple con la regla 17.1(a) o (b) (si documento de 'prioridad fue recibido después del plazo prescripto en laregla 17.1(a) o el requerimiento de preparar y transmitir el documento de prioridad fue suministrado a laOficina receptora luego del plazo aplicable según la regla 17.1(b). Sin embargo, en tanto el documento de prioridad no es suministrado en acordanza con la regla 17.1(a) o (b), el Organismo Internacional no transmitirá un copia del documento a las oficians designadas, para su consideración. . En caso de que la Oficina designada no acepte tal copia como documento de prioridad, la regla 17.1(c), establece que un organismo no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un tiempo límite razonable con las circunstancias.

Fecha de Prioridad	Solicitud de Prioridad	País u Oficina Regional u Oficina receptora del PCT	Fecha de Recepción o del Documento de Prioridad
11 de diciembre de 2002 (11.12.2002)	*60/432,792*	*US*	*25 de febrero de 2004 (25.02.2004)*

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: *Maria KIRCHNER)Fax 338 8970)*
Facsimil Nº: (41-22) 338-89.70	Teléfono Nº: (41-22) 338 8366

Formulario PCT/IB/304 (enc 2004) 006135419

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

HERMENAU, Ronald, S.
Berlex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, CA 94804
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 04 March 2004 (04.03.2004)	
Applicant's or agent's file reference 52143BWOM1	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2003/039079	International filing date (day/month/year) 09 December 2003 (09.12.2003)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 11 December 2002 (11.12.2002)
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
11 Dece 2002 (11.12.2002)	60/432,792	US	25 Febr 2004 (25.02.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Maria KIRCHNER (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Telephone No. (41-22) 338 8068

Form PCT/IB/304 (January 2004) 006135418

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación concerniente al envío o transmisión del Documento de prioridad

(Instrucciones Administrativas PCT, sección 411)

A:

Hermenau, Ronald S.
Bertex Biosciences
2600 Hilltop Drive
P.O. Box 4099
Richmond, CA 94804
USA

Fecha de envío (día/mes/año): *04 de abril de 2004 (04-03-2004)*	
Referencia del solicitante o del agente: *52148BWOM1*	**NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**
Solicitud Internacional Nº: *PCT/US 2003/039079*	Fecha de presentación (día/mes/año): *09 de diciembre de 2003 (09.12-2003)*
Fecha de publicación internacional (día/mes/año): *Aún sin publicar*	Fecha de prioridad (día/mes/año): *11 de diciembre de 2002(11.12.2002)*
Solicitante: *SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.*	

1. Por medio de este formulario, que reemplaza cualquier notificación concerniente a envío o transmisión de documentos de prioridad realizada previamente, se notifica al solicitante de la fecha de recepción .por la Oficina Internacional del(los) documento(s) que se refieren a la(s) solicitud(es) anterior(es) cuya prioridad se reclamda. En tanto no aparezca un asterisco próximo a la fecha de recepción o las letras "NR" en la columna derecha, el documento de prioridad concerniente ha sido enviado o transmitido al Organismo Internacional, en cumplimiento de la PCT 17.1(a) o (b).

2. (si corresponde) Las letras NR que aparecen en la columna derecha denotan un documento de prioridad que, en la fecha de envío de este formulario, aún no ha sido recibido por la Oficina Internacional según la regla 17,1 (a) o (b). Cuando, según la regla 17.1(a), el documento de prioridad debe ser enviado por el solicitante a la Oficina receptora o al Organismo Internacional pero el solicitante no realizó el envío del documento de prioridad en el plazo correspondiente a tal regla, el solicitante debe dirigir su atención a la regla 17.1(c), la que establece que ninguna Oficina designada no debe hacer caso omiso de la reivindicación de prioridad concerniente antes de dar al solicitante una oportunidad, antes de entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad dentro de un plazo razonable con las circunstancias.

3. (si corresponde) Un asterisco que aparece próximo a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, denota un documento de prioridad enviado o transmitido a la Oficina Internacional que no cumple con la regla 17.1(a) o (b) (el documento de 'prioridad fue recibido después del plazo prescripto en laregla 17.1(a) o el requerimiento de preparar y transmitir el documento de prioridad fue suministrado a laOficina receptora luego del plazo aplicable según la regla 17.1(b). Sin embargo, en tanto el documento de prioridad no es suministrado en acordanza con la regla 17.1(a) o (b), el Organismo Internacional no transmitirá un copia del documento a las oficiens designadas, para su consideración. . En caso de que la Oficina designada no acepte tal copia como documento de prioridad, la regla 17.1(c), establece que un organismo no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un tiempo límite razonable con las circunstancias.

Fecha de Prioridad	Solicitud de Prioridad	País u Oficina Regional u Oficina receptora del PCT	Fecha de Recepción o del Documento de Prioridad
11 de diciembre de 2002 (11.12.2002)	*60/432,792*	*US*	*25 de febrero de 2004 (25.02.2004)*

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: *Maria KIRCHNER)Fax 338 8970)*
Facsimil Nº: (41-22) 338-89.70	Teléfono Nº: (41-22) 338 8366

Formulario PCT/IB/304 (ene 2004) 006135419

577

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
Descripción de la invención	( )	( )
Dibujos de ser estos pertinentes	( )	( )
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

DISEÑO INDUSTRIAL ( )

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
Representación gráfica o fotográfica del Diseño industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

ESQUEMA DE TRAZADO (

Indicación de que solicita el registro de un esquema de trazado	( )	( )
Datos de identificación del solicitante de la persona que presenta La solicitud	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE COMERCIO
Radicación 0505/311 00000000 Folios 546
Fecha (AMD) 1993-07-06 10:50:27
Tramite 1 011 PATENTES 479 FASE NULA 111 PRESENTACION
Dependencia: 0505 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

508
578

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
HOLLMANN RESTREPO GUSTAVO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING AKTSIENGESELLSCHAFT.

REFERENCIA	Radicación No.	5 67344
	Solicitud internacional	US2003/039079
	Fecha inicio fase nacional	11/07/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	9205

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 OCT. 2005
adpal