

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-504381

(P2004-504381A)

(43) 公表日 平成16年2月12日(2004.2.12)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 215/50
A61K 31/496
A61P 35/00
C07D 219/04
// C07M 7:00

F I

C07D 215/50
A61K 31/496
A61P 35/00
C07D 219/04
C07M 7:00

テーマコード (参考)

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 72 頁)

(21) 出願番号 特願2002-514099 (P2002-514099)
(86) (22) 出願日 平成13年7月18日 (2001.7.18)
(85) 翻訳文提出日 平成15年1月21日 (2003.1.21)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2001/008261
(87) 国際公開番号 W02002/008192
(87) 国際公開日 平成14年1月31日 (2002.1.31)
(31) 優先権主張番号 100 35 928.0
(32) 優先日 平成12年7月21日 (2000.7.21)
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
(81) 指定国 EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), AU, BG, BR, BY, CN, CO, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA

(71) 出願人 501194145
ツェンタリス アクチエンゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国 60314 フランクフルト アム マイン ヴァイスミュラーシュトラッセ 45
(74) 代理人 100061815
弁理士 矢野 敏雄
(74) 代理人 100094798
弁理士 山崎 利臣
(74) 代理人 100099483
弁理士 久野 琢也
(74) 代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

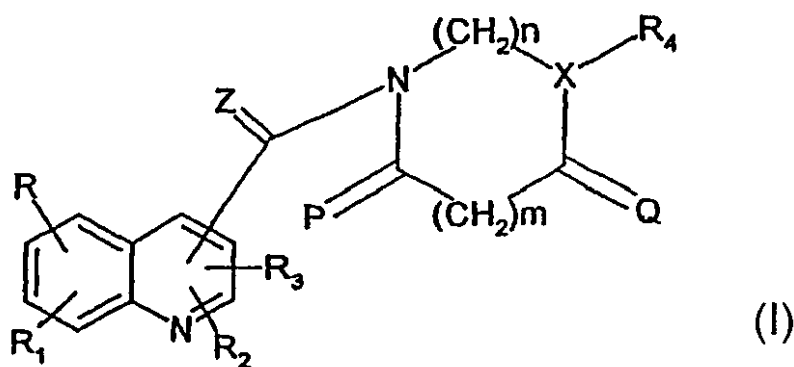
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規のヘテロアリアル誘導体および医薬としてのその使用

(57) 【要約】

本発明は一般式 (1)

【化1】



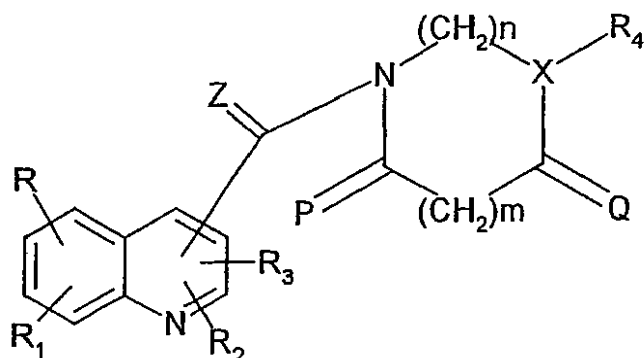
の新規のヘテロアリアル誘導体、その製造および医薬として、特に腫瘍を治療するための使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 1

【化 1】



式 1

10

[式中、

R、R₁、R₂、R₃ は選択的にキノリン - 炭素原子 C₂ ~ C₈ に結合していてもよく、
 同じか、または異なっており、かつ相互に無関係に水素、直鎖状もしくは分枝鎖状の (C₁ ~ C₈) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状の (C₁ ~ C₈) - アルキルカルボニル、有利にはアセチル、直鎖状もしくは分枝鎖状の (C₁ ~ C₈) - アルコキシ、ハロゲン、アリール - (C₁ ~ C₈) - アルコキシ、有利にはベンジルオキシまたはフェニルエチルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ、(C₁ ~ C₈) - アルコキシカルボニル - アミノ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノ - (C₁ ~ C₈) - アルキル、シアノ、直鎖状もしくは分枝鎖状のシアノ - (C₁ ~ C₆) - アルキル、カルボキシ、(C₁ ~ C₈) - アルコキシカルボニル、1 つもしくは複数のフッ素原子により置換された (C₁ ~ C₄) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル基、カルボキシ - (C₁ ~ C₈) - アルキルまたは (C₁ ~ C₈) - アルコキシカルボニル - (C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₂ ~ C₆) - アルケニル、有利にはアリル、(C₂ ~ C₆) - アルキニル、有利にはエチニルまたはプロパルギル、直鎖状もしくは分枝鎖状のシアノ - (C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはシアノメチル、アリールを表し、その際、アリール基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なってハロゲン、直鎖状もしくは分枝鎖状の (C₁ ~ C₈) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、カルボキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の (C₁ ~ C₈) - アルコキシカルボニル、有利には t - ブトキシカルボニルにより、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の (C₁ ~ C₈) - アルコキシ、有利にはメトキシまたはエトキシ、ベンジルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ、シアノ、直鎖状もしくは分枝鎖状のシアノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく、その際、付加的に R および R₁ または R₂ および R₃ は、キノリン環と共にアクリジン環の形成下に縮合した芳香族 6 員環を形成してもよく、該環は自体、ふたたび前記の意味を有する基 R、R₁、R₂ および R₃ と共に任意の炭素原子 - 環位置において置換されていてもよく、

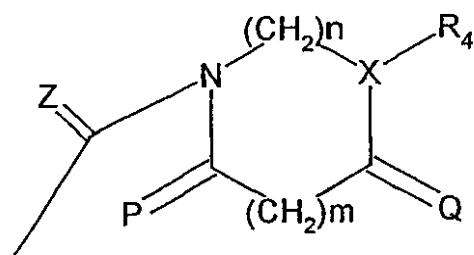
20

30

40

Z は酸素または硫黄であり、その際、キノリン - ヘテロ環において置換されている基

【化 2】



10

はキノリン - 環骨核の炭素原子 $C_2 \sim C_8$ に結合していてもよく、
 X は窒素または $C - R_5$ であり、その際、 R_5 は水素または $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルを表し、

n, m は相互に無関係に $0 \sim 3$ の整数を表し、ただしその際、 $n = 0$ の場合、 X は $C R_5$ R_6 基を表し、この場合、 R_5 および R_6 は相互に無関係に水素または $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルを表し、かつ該基において $C = Z$ 基に隣接する窒素原子、水素原子または $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル基は置換されており、

R_4 は直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 \sim C_{20})$ - アルキル基を表し、該基は飽和であるか、または $1 \sim 3$ つの二重結合および / または三重結合により不飽和であってもよく、かつ該基は非置換であるか、または選択的に同一もしくは異なった炭素原子において 1 つ、2 つもしくは複数のアリール、ヘテロアリール、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシ、アミノ、モノ - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルアミノまたはジ - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルアミノにより置換されていてもよく、 $(C_6 \sim C_{14})$ - アリール基、 $(C_6 \sim C_{14})$ - アリール - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル基または群 N, O および S から選択されるヘテロ原子を 1 つもしくは複数有する $(C_2 \sim C_{10})$ - ヘテロアリール - もしくは $(C_2 \sim C_{10})$ - ヘテロアリール - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル基を表し、その際、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、ハロゲンまたはオキソ ($= O$) により置換されていてもよく、かつ $(C_6 \sim C_{14})$ - アリール - もしくは $(C_2 \sim C_{10})$ - ヘテロアリール基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 \sim C_8)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシ、カルボキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ - アルコキシカルボニルにより、1 つもしくは複数のフッ素原子により置換された直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、ヒドロキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 \sim C_8)$ - アルコキシ、有利にはメトキシまたはエトキシにより置換されていてもよく、その際、隣接する酸素原子は $(C_1 \sim C_2)$ - アルキレン基により、有利にはメチレン基により結合していてもよく、ベンジルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルアミノ、ジ - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルアミノ、アリール、これは自体非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 \sim C_8)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、カルボキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 \sim C_8)$ - アルコキシカルボニルにより、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の $(C_1 \sim C_8)$ - アルコキシ、有利にはメトキシまたはエトキシ、ベンジルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルアミノ、ジ - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルアミノ、シアノ、直鎖状もしくは分枝鎖状のシアノ - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルにより置換されている」により記載されるキノリン誘導体ならびにその構造異性体および立体異性体、特に互変異性体、ジアステレオマーおよびエナンチオマー、およびこれらの薬学的に認容性の塩、特に酸付加塩。

20

30

40

【請求項 2】

50

R、R₁、R₂、R₃、X、Z、P、Q、nおよびmが請求項1に記載したものを表し、かつ

R₄が直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁ ~ C₂₀) - アルキル基、該基は飽和であるか、または1 ~ 3つの二重結合および/または三重結合により不飽和であってもよく、かつ非置換であるか、または選択的に同一もしくは異なった炭素原子において、1つ、2つもしくは複数のアリール、ヘテロアリール、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノもしくはジ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノにより置換されていてもよく；

フェニル環またはナフチル環、該環は非置換であるか、または1回 ~ 数回、同じか、もしくは異なって直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁ ~ C₈) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₈) - アルコキシカルボニルにより、1つもしくは複数のフッ素原子により置換された直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、ヒドロキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁ ~ C₈) - アルコキシ、有利にはメトキシまたはエトキシ、ベンジルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ、アリールにより置換されていてもよく、該基は自体非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁ ~ C₈) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、カルボキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁ ~ C₈) - アルコキシカルボニルにより、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁ ~ C₈) - アルコキシ、有利にはメトキシまたはエトキシ、ベンジルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ、シアノ、直鎖状もしくは分枝鎖状のシアノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されており、

2 - 、4 - 、5 - もしくは6 - ピリミジニル基または2 - 、4 - 、5 - もしくは6 - ピリミジニル - (C₁ ~ C₄) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₄) - アルキル基は非置換であるか、または1回 ~ 数回、同じか、もしくは異なって(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 - 、4 - 、5 - もしくは6 - ピリミジニル基は非置換であるか、または1回 ~ 3回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリールまたは(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

3 - 、4 - 、5 - もしくは6 - ピリダジニル基または3 - 、4 - 、5 - もしくは6 - ピリダジニル - (C₁ ~ C₄) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₄) - アルキル基は非置換であるか、または1回 ~ 数回、同じか、もしくは異なって(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ3 - 、4 - 、5 - もしくは6 - ピリダジニル基は非置換であるか、または1回 ~ 3回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール、または(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 - 、3 - 、5 - もしくは6 - ピラジニル基または2 - 、3 - 、5 - もしくは6 - ピラジニル - (C₁ ~ C₄) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₄) - アルキル基は非置換であ

10

20

30

40

50

るか、または1回～数回、同じか、もしくは異なって($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 -、3 -、5 - もしくは6 - ピラジニル基は非置換であるか、または1回～3回、同じか、もしくは異なって水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ジ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された($C_1 \sim C_6$) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、($C_6 \sim C_{10}$) - アリールまたは($C_6 \sim C_{10}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルにより置換されていてもよく；

10

3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キノリニル基または3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キノリニル - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル基、その際、($C_1 \sim C_4$) - アルキル基は非置換であるか、または1回～数回、同じか、もしくは異なって($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲン、またはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キノリニル基は非置換であるか、または1回～5回、同じか、もしくは異なって水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ジ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回～数回フッ素により置換された($C_1 \sim C_6$) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、($C_6 \sim C_{10}$) - アリールまたは($C_6 \sim C_{10}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルにより置換されていてもよく；

20

2 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キナゾリニル基または2 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キナゾリニル - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル基、その際、($C_1 \sim C_4$) - アルキル基は非置換であるか、または1回～数回、同じか、もしくは異なって水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キナゾリニル基は非置換であるか、または1回～5回、同じか、もしくは異なって水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ジ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された($C_1 \sim C_6$) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、($C_6 \sim C_{10}$) - アリールまたは($C_6 \sim C_{10}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルにより置換されていてもよく；

30

2 -、3 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キノキサリニル基または2 -、3 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キノキサリニル - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル基、その際、($C_1 \sim C_4$) - アルキル基は非置換であるか、または1回～数回、同じか、もしくは異なって($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 -、3 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キノキサリニル基は非置換であるか、または1回～5回、同じか、もしくは異なって水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ジ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された($C_1 \sim C_6$) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、($C_6 \sim C_{10}$) - アリールまたは($C_6 \sim C_{10}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルにより置換されていてもよく；

40

1 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - フタラジニル基または1 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - フタラジニル - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル基、その際、($C_1 \sim C_4$) - アルキル基は非置換であるか、または1回～数回、同じか、もしくは異なって($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、か

50

つ 1 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは 8 - フタラジニル基は非置換であるか、または 1 回 ~ 5 回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または 1 回もしくは数回フッ素により置換された (C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリールまたは (C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは 8 - キノリル基または 2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは 8 - キノリル - (C₁ ~ C₄) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₄) - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって (C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは 8 - キノリル基は非置換であるか、または 1 回 ~ 6 回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはメチル、特に有利には 2 - メチル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または 1 回もしくは数回フッ素により置換された (C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール、または (C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは 8 - イソキノリル基または 1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは 8 - イソキノリル - (C₁ ~ C₄) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₄) - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって (C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは 8 - イソキノリル基は非置換であるか、または 1 回 ~ 6 回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または 1 回もしくは数回フッ素により置換された (C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリールまたは (C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、6 -、8 - もしくは 9 - [9H] - プリニル基または 2 -、6 -、8 - もしくは 9 - [9H] - プリニル - (C₁ ~ C₄) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₄) - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって (C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 2 -、6 -、8 - もしくは 9 - [9H] - プリニル基は非置換であるか、または 1 回 ~ 3 回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または 1 回もしくは数回フッ素により置換された (C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリールまたは (C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、6 -、7 - もしくは 8 - [7H] - プリニル基または 2 -、6 -、7 - もしくは 8 - [7H] - プリニル - (C₁ ~ C₄) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₄) - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって (C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 2 -、6 -、7 - もしくは 8 - [7H] - プリニル基は非置換であるか、または 1 回 ~ 3 回、

10

20

30

40

50

同じか、もしくは異なって水素、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルアミノ、ジ - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルアミノ、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、 $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール、または $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルにより置換されていてもよく；

1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - もしくは9 - アクリジニル基または1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - もしくは9 - アクリジニル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル基、その際、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - もしくは9 - アクリジニル基は非置換であるか、または1回～8回、同じか、もしくは異なって水素、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルアミノ、ジ - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルアミノ、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、 $(C_6 \sim C_{10})$ - アリールまたは $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルにより置換されていてもよく；

1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - もしくは9 - フェナントリジニル基または1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - もしくはフェナントリジニル - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル基、その際、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって水素、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - もしくは9 - フェナントリジニル基は非置換であるか、または1回～8回、同じか、もしくは異なって $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルアミノ、ジ - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルアミノ、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシ、有利にはベンジルオキシ、カルボキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、 $(C_6 \sim C_{10})$ - アリールまたは $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、3 -、4 -、5 - もしくは6 - ピリジル基、その際、2 -、3 -、4 -、5 - もしくは6 - ピリジル基は非置換であるか、または1回～4回、同じか、もしくは異なって水素、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルアミノ、ジ - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルアミノ、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、 $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール、または $(C_6 \sim C_{10})$ - アリール - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、3 -、4 -、5 - もしくは6 - ピリジニル - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル基、その際、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 -、3 -、4 -、5 - もしくは6 - ピリジニル基は非置換であるか、または1回～4回、同じか、もしくは異なって水素、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルアミノ、ジ - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルアミノ、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボ

キシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリールまたは(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、3 -、4 - もしくは5 - チエニル基または2 -、3 -、4 - もしくは5 - チエニル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 -、3 -、4 - もしくは5 - チエニル基は非置換であるか、または1回 ~ 3回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリールまたは(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、4 - もしくは5 - チアゾリル基または2 -、4 - もしくは5 - チアゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 -、4 - もしくは5 - チアゾリル基は非置換であるか、または1回もしくは2回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール、または(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

3 -、4 - もしくは5 - イソチアゾリル基または3 -、4 - もしくは5 - イソチアゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ3 -、4 - もしくは5 - イソチアゾリル基は非置換であるか、または1回もしくは2回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリールまたは(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、4 -、5 -、6 - もしくは7 - ベンズチアゾリル基または2 -、4 -、5 -、6 - もしくは7 - ベンズチアゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 -、4 -、5 -、6 - もしくは7 - ベンズチアゾリル基は非置換であるか、または1回 ~ 4回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利に

10

20

30

40

50

はトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリールまたは (C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

1 - 、 2 - 、 4 - もしくは 5 - イミダゾリル基または 1 - 、 2 - 、 4 - もしくは 5 - イミダゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって (C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 1 - 、 2 - 、 4 - もしくは 5 - イミダゾリル基は非置換であるか、または 1 回 ~ 3 回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または 1 回もしくは数回フッ素により置換された (C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール、または (C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

1 - 、 3 - 、 4 - もしくは 5 - ピラゾリル基または 1 - 、 3 - 、 4 - もしくは 5 - ピラゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって (C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 1 - 、 3 - 、 4 - もしくは 5 - ピラゾリル基は非置換であるか、または 1 回 ~ 3 回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または 1 回もしくは数回フッ素により置換された (C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリールまたは (C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

1 - 、 2 - 、 3 - 、 4 - もしくは 5 - ピロリル基または 1 - 、 2 - 、 3 - 、 4 - もしくは 5 - ピロリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって (C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 1 - 、 2 - 、 3 - 、 4 - もしくは 5 - ピロリル基は非置換であるか、または 1 回 ~ 4 回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または 1 回もしくは数回フッ素により置換された (C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール、または (C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

1 - 、 3 - もしくは 5 - [1 . 2 . 4] - トリアゾリル基または 1 - 、 3 - もしくは 5 - [1 . 2 . 4] - トリアゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 1 - 、 3 - もしくは 5 - [1 . 2 . 4] - トリアゾリル基は非置換であるか、または 1 回もしくは 2 回、同じか、もしくは異なって (C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または 1 回もしくは数回フッ素により置換された (C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール、または (C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

1 -、4 - もしくは 5 - [1 . 2 . 3] - トリアゾリル基または 1 -、4 - もしくは 5 - [1 . 2 . 3] - トリアゾリル - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル基、その際、($C_1 \sim C_6$) - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって ($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 1 -、4 - もしくは 5 - [1 . 2 . 3] - トリアゾリル基は非置換であるか、または 1 回もしくは 2 回、同じか、もしくは異なって水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ジ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアミノにより、または 1 回もしくは数回フッ素により置換された ($C_1 \sim C_6$) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、($C_6 \sim C_{10}$) - アリール、または ($C_6 \sim C_{10}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルにより置換されていてもよく；

10

1 - もしくは 5 - [1 H] - テトラゾリル基または 1 - もしくは 5 - [1 H] - テトラゾリル - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル基、その際、($C_1 \sim C_6$) - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって ($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 1 - もしくは 5 - [1 H] - テトラゾリル基は非置換であるか、または水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ジ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアミノにより、または 1 回もしくは数回フッ素により置換された ($C_1 \sim C_6$) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、($C_6 \sim C_{10}$) - アリールまたは ($C_6 \sim C_{10}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルにより置換されていてもよく；

20

2 - もしくは 5 - [2 H] - テトラゾリル基または 2 - もしくは 5 - [2 H] - テトラゾリル - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル基、その際、($C_1 \sim C_6$) - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって ($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 2 - もしくは 5 - [2 H] - テトラゾリル基は非置換であるか、または水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ジ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアミノにより、または 1 回もしくは数回フッ素により置換された ($C_1 \sim C_6$) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、($C_6 \sim C_{10}$) - アリール、または ($C_6 \sim C_{10}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルにより置換されていてもよく；

30

2 -、4 - もしくは 6 - [1 . 3 . 5] - トリアジニル基または 2 -、4 - もしくは 6 - [1 . 3 . 5] - トリアジニル - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル基、その際、($C_1 \sim C_6$) - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 2 -、4 - もしくは 6 - [1 . 3 . 5] - トリアジニル基は非置換であるか、または 1 回もしくは 2 回、同じか、もしくは異なって水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ジ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアミノにより、または 1 回もしくは数回フッ素により置換された ($C_1 \sim C_6$) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、($C_6 \sim C_{10}$) - アリール、または ($C_6 \sim C_{10}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルにより置換されていてもよく；

40

2 -、4 - もしくは 5 - オキサゾリル基または 2 -、4 - もしくは 5 - オキサゾリル - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル基、その際、($C_1 \sim C_6$) - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって ($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 2 -、4 - もしくは 5 - オキサ

50

ゾリル基は非置換であるか、または1回もしくは2回、同じか、もしくは異なって水素、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルアミノ、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、有利にはトリフルオロメチル、 $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール、または $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルにより置換されていてもよく；

3-、4-もしくは5-イソキサゾリル基または3-、4-もしくは5-イソキサゾリル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル基、その際、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ3-、4-もしくは5-イソキサゾリル基は非置換であるか、または1回もしくは2回、同じか、もしくは異なって水素、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルアミノ、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、有利にはトリフルオロメチル、 $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール、または $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルにより置換されていてもよく；

1-、2-、3-、4-、5-、6-もしくは7-インドリル基または1-、2-、3-、4-、5-、6-もしくは7-インドリル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル基、その際、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ1-、2-、3-、4-、5-、6-もしくは7-インドリル基は非置換であるか、または1回~6回、同じか、もしくは異なって水素、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルアミノ、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、有利にはトリフルオロメチル、 $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール、または $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルにより置換されていてもよいを表す、請求項1記載の一般式1のキノリン誘導体。

【請求項3】

R、 R_1 、 R_2 、 R_3 、X、Z、P、Q、nおよびmが前記のものを表し、かつ R_4 がフェニルを表し、該フェニル基は非置換であるか、または1~5つの同一もしくは異なった $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ基により置換されており、その際、隣接する酸素原子もまた $(C_1 \sim C_2)$ -アルキレン基により結合されていてもよい、請求項1または2記載のキノリン誘導体。

【請求項4】

R、 R_1 、 R_2 、 R_3 、X、Z、P、Q、nおよびmが前記のものを表し、かつ R_4 が3,5-ジメトキシフェニルを表す、請求項1から3までのいずれか1項記載のキノリン誘導体。

【請求項5】

R_4 が前記のものを表し、R、 R_1 、 R_2 、 R_3 がそのつど水素原子を表し、Zが酸素原子およびXが窒素原子、PおよびQがそのつど2つの水素原子(つまり-CH₂-)を表し、かつmが0であり、かつnが整数2を表す、請求項1から4までのいずれか1項記載のキノリン誘導体。

【請求項6】

R、 R_1 、 R_2 、 R_3 がそのつど水素原子、Zが酸素原子およびXが窒素原子、Pおよび

10

20

30

40

50

Q がそのつど 2 つの水素原子（つまり -CH₂-）を表し、かつ m が 0 であり、かつ n が整数 2 を表し、かつ R₄ が 3, 5 - ジメトキシフェニルを表す、請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項記載のキノリン誘導体。

【請求項 7】

医薬として使用するための請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載のキノリン誘導体。

【請求項 8】

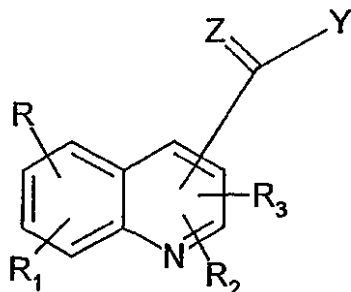
哺乳動物における腫瘍を治療するための医薬を製造するための請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載のキノリン誘導体。

【請求項 9】

一般式（2）

10

【化 3】

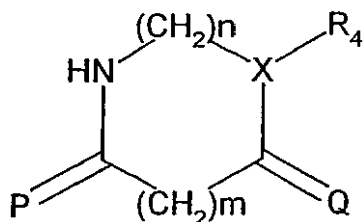


式 2

20

〔式中、R、R₁、R₂、R₃ は前記のものを表し、Z は酸素原子もしくは硫黄原子を表し、かつ Y はハロゲン、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、有利にはメトキシおよびエトキシ、-O- トシル、-O- メシルまたはイミダゾリルのような脱離基を表す〕のキノリンカルボン酸と一般式（3）

【化 4】



式 3

30

〔式中、R₄、X、P、Q、m および n は前記のものを表す〕のアミンとを、場合により希釈剤および助剤の使用下に反応させて所望のキノリン誘導体を形成することを特徴とする、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載のキノリン誘導体の製造方法。

40

【請求項 10】

請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載のキノリン誘導体少なくとも 1 種を腫瘍の治療のために有効な用量で哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における腫瘍の治療方法。

【請求項 11】

有効成分として請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載のキノリン誘導体少なくとも 1 種を場合により通例の薬学的に認容性の助剤、添加剤および付形剤とともに含有することを特徴とする医薬。

【発明の詳細な説明】

50

【 0 0 0 1 】

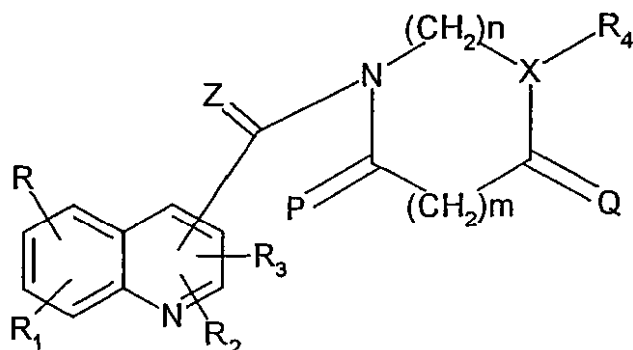
本発明は一般式 1 の新規のヘテロアリール誘導体、その製造および医薬として、特に腫瘍を治療するための使用に関する。

【 0 0 0 2 】

本発明の実施態様により、一般式 1

【 0 0 0 3 】

【 化 5 】



式 1

【 0 0 0 4 】

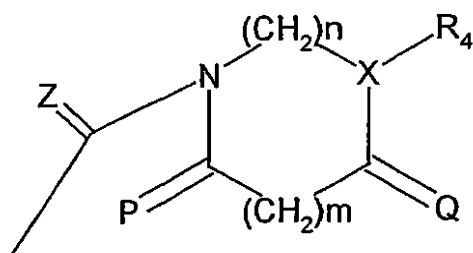
[式中、

R、R₁、R₂、R₃ は選択的にキノリン - 炭素原子 C₂ ~ C₈ に結合していてもよく、同じか、または異なっており、かつ相互に無関係に水素、直鎖状もしくは分枝鎖状の (C₁ ~ C₈) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、直鎖状もしくは分枝鎖状の (C₁ ~ C₈) - アルキルカルボニル、有利にはアセチル、直鎖状もしくは分枝鎖状の (C₁ ~ C₈) - アルコキシ、ハロゲン、アリール - (C₁ ~ C₈) - アルコキシ、有利にはベンジルオキシまたはフェニルエチルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ、(C₁ ~ C₈) - アルコキシカルボニル - アミノ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノ - (C₁ ~ C₈) - アルキル、シアノ、直鎖状もしくは分枝鎖状のシアノ - (C₁ ~ C₆) - アルキル、カルボキシ、(C₁ ~ C₈) - アルコキシカルボニル、1 つもしくは複数のフッ素原子により置換された (C₁ ~ C₄) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル基、カルボキシ - (C₁ ~ C₈) - アルキルまたは (C₁ ~ C₈) - アルコキシカルボニル - (C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₂ ~ C₆) - アルケニル、有利にはアリル、(C₂ ~ C₆) - アルキニル、有利にはエチニルまたはプロパルギル、直鎖状もしくは分枝鎖状のシアノ - (C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはシアノメチル、アリールを表し、その際、アリール基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なってハロゲン、直鎖状もしくは分枝鎖状の (C₁ ~ C₈) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、カルボキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の (C₁ ~ C₈) - アルコキシカルボニル、有利には *t* - ブトキシカルボニルにより、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の (C₁ ~ C₈) - アルコキシ、有利にはメトキシまたはエトキシ、ベンジルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ、シアノ、直鎖状もしくは分枝鎖状のシアノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく、その際、付加的に R および R₁ または R₂ および R₃ は、キノリン環と共にアクリジン環の形成下に縮合した芳香族 6 員環を形成してもよく、該環は自体、ふたたび前記の意味を有する基 R、R₁、R₂ および R₃ と共に任意の炭素原子 - 環位置において置換されていてもよく、

Z は酸素または硫黄であり、その際、キノリン - ヘテロ環において置換されている基

【 0 0 0 5 】

【化 6】



10

【0006】

はキノリン - 環骨核の炭素原子 $C_2 \sim C_8$ に結合していてもよく、

P、Qは相互に無関係に酸素を表すか、またはそのつど2つの水素原子（つまり - CH_2 - ）を表し、

Xは窒素またはC - R_5 であり、その際、 R_5 は水素または（ $C_1 \sim C_6$ ） - アルキルを表し、

n、mは相互に無関係に0～3の整数を表し、ただしその際、 $n = 0$ の場合、XはC R_5 R_6 基を表し、この場合、 R_5 および R_6 は相互に無関係に水素または（ $C_1 \sim C_6$ ） - アルキルを表し、かつ該基においてC = Z基に隣接する窒素原子、水素原子または（ $C_1 \sim C_6$ ） - アルキル基は置換されており、

20

R_4 は直鎖状もしくは分枝鎖状の（ $C_1 \sim C_{20}$ ） - アルキル基を表し、該基は飽和であるか、または1～3つの二重結合および/または三重結合により不飽和であってもよく、かつ該基は非置換であるか、または選択的に同一もしくは異なった炭素原子において1つ、2つもしくは複数のアリール、ヘテロアリール、ハロゲン、シアノ、（ $C_1 \sim C_6$ ） - アルコキシカルボニルアミノ、（ $C_1 \sim C_6$ ） - アルコキシ、アミノ、モノ - （ $C_1 \sim C_4$ ） - アルキルアミノまたはジ - （ $C_1 \sim C_4$ ） - アルキルアミノにより置換されていてもよく、（ $C_6 \sim C_{14}$ ） - アリール基、（ $C_6 \sim C_{14}$ ） - アリール - （ $C_1 \sim C_4$ ） - アルキル基または群N、OおよびSから選択されるヘテロ原子を1つもしくは複数有する（ $C_2 \sim C_{10}$ ） - ヘテロアリール - もしくは（ $C_2 \sim C_{10}$ ） - ヘテロアリール - （ $C_1 \sim C_4$ ） - アルキル基を表し、その際、（ $C_1 \sim C_4$ ） - アルキル基は非置換である

30

か、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって（ $C_1 \sim C_6$ ） - アルキル、ハロゲンまたはオキソ（=O）により置換されていてもよく、かつ（ $C_6 \sim C_{14}$ ） - アリール - もしくは（ $C_2 \sim C_{10}$ ） - ヘテロアリール基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって、直鎖状もしくは分枝鎖状の（ $C_1 \sim C_8$ ） - アルキル、（ $C_3 \sim C_7$ ） - シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、（ $C_1 \sim C_6$ ） - アルコキシカルボニルアミノ、（ $C_1 \sim C_6$ ） - アルコキシ、カルボキシ、（ $C_1 \sim C_8$ ） - アルコキシカルボニルにより、1つもしくは複数のフッ素原子により置換された直鎖状もしくは分枝鎖状の（ $C_1 \sim C_6$ ） - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、ヒドロキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の（ $C_1 \sim C_8$ ） - アルコキシ、有利にはメトキシまたはエトキシにより置換されていてもよく、その際、隣接する酸素原子は（ $C_1 \sim C_2$ ） - アルキレン

40

基により、有利にはメチレン基により結合していてもよく、ベンジルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ - （ $C_1 \sim C_4$ ） - アルキルアミノ、ジ - （ $C_1 \sim C_4$ ） - アルキルアミノ、アリール、これは自体非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって直鎖状もしくは分枝鎖状の（ $C_1 \sim C_8$ ） - アルキル、（ $C_3 \sim C_7$ ） - シクロアルキル、カルボキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の（ $C_1 \sim C_8$ ） - アルコキシカルボニルにより、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の（ $C_1 \sim C_8$ ） - アルコキシ、有利にはメトキシまたはエトキシ、ベンジルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ - （ $C_1 \sim C_4$ ） - アルキルアミノ、ジ - （ $C_1 \sim C_4$ ） - アルキルアミノ、シアノ、直鎖状もしくは分枝鎖状のシアノ - （ $C_1 \sim C_6$ ） - アルキルにより置換されている]の新規のキノリン誘導体ならびにその構造異性体および立体異性体、特に互変異性体、ジアス

50

テレオマーおよびエナンチオマー、および薬学的に認容性のその塩、特に酸付加塩を提供する。

【0007】

従ってたとえば、キラル中心を1つもしくは複数有し、かつラセミ体として生じる一般式(1)により記載される本発明による化合物は、自体公知の方法によりこれらの光学異性体、つまりエナンチオマーまたはジアステレオマーに分割される。分割はキラル相を用いたカラム分離により、または再結晶により光学的に活性な溶剤から、または光学的に活性な酸もしくは塩基の使用下に、または光学的に活性な反応試薬、たとえば光学的に活性なアルコールを用いた誘導化により、および引き続き残基の分離により行うことができる。

【0008】

さらに一般式(1)の本発明によるキノリン誘導体は無機酸または有機酸を用いてこれらの塩へ、特に薬学的適用のためにこれらの生理学的に認容性の塩へと変えることができる。このために酸としてたとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酢酸、酒石酸、リンゴ酸、エンボン酸、マロン酸、トリフルオロ酢酸またはマレイン酸が考えられる。

【0009】

さらに本発明による式(1)の化合物は、これらが十分に酸性の基、たとえばカルボキシ基を有している場合、所望であれば無機塩基または有機塩基によりこれらの塩へ、特に薬学的適用のためにこれらの生理学的に認容性の塩へと変えることができる。この場合、塩基としてたとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、リシン、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミンおよびトリエタノールアミンが考えられる。

【0010】

有利な実施態様によれば、式(1)の化合物は、式(1)の化合物は、R、R₁、R₂、R₃、X、Z、P、Q、nおよびmが前記のものを表し、かつ

R₄が直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁~C₂₀)-アルキル基、該基は飽和であるか、または1~3つの二重結合および/または三重結合により不飽和であってもよく、かつ非置換であるか、または選択的に同一もしくは異なった炭素原子において、1つ、2つもしくは複数のアリール、ヘテロアリール、ハロゲン、(C₁~C₆)-アルコキシ、アミノ、モノ-(C₁~C₄)-アルキルアミノもしくはジ-(C₁~C₄)-アルキルアミノにより置換されていてもよく、

フェニル基またはナフチル基、該基はそのつど非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁~C₈)-アルキル、(C₃~C₇)-シクロアルキル、ハロゲン、カルボキシ、(C₁~C₈)-アルコキシカルボニルにより、1つもしくは複数のフッ素原子により置換された直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁~C₆)-アルキル、有利にはトリフルオロメチル、ヒドロキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁~C₈)-アルコキシ、有利にはメトキシまたはエトキシ、その際、隣接する酸素原子は(C₁~C₂)-アルキレン基、有利にはメチレン基により結合していてもよく、ベンジルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ-(C₁~C₄)-アルキルアミノ、ジ-(C₁~C₄)-アルキルアミノ、アリールにより置換されていてもよく、該基は自体非置換であるか、または1回~数回、同じか、もしくは異なって直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁~C₈)-アルキル、(C₃~C₇)-シクロアルキル、カルボキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁~C₈)-アルコキシカルボニルにより、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の(C₁~C₈)-アルコキシ、有利にはメトキシまたはエトキシ、ベンジルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ-(C₁~C₄)-アルキルアミノ、ジ-(C₁~C₄)-アルキルアミノ、シアノ、直鎖状もしくは分枝鎖状のシアノ-(C₁~C₆)-アルキルにより置換されており、

2-、4-、5-もしくは6-ピリジニル基または2-、4-、5-もしくは6-ピリミジニル-(C₁~C₄)-アルキル基、その際、(C₁~C₄)-アルキル基は非置換であるか、または1回~数回、同じか、もしくは異なって(C₁~C₆)-アルキル、ハ

10

20

30

40

50

ロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2-、4-、5-もしくは6-ピリジニル基は非置換であるか、または1回~3回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁~C₆)-アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ-(C₁~C₆)-アルキルアミノ、ジ-(C₁~C₆)-アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁~C₆)-アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁~C₆)-アルコキシカルボニル、(C₁~C₆)-アルコキシカルボニルアミノにより、または1回~数回フッ素により置換された(C₁~C₆)-アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆~C₁₀)-アリールまたは(C₆~C₁₀)-アリール-(C₁~C₆)-アルキルにより置換されていてもよく；

3-、4-、5-もしくは6-ピリダジニル基または3-、4-、5-もしくは6-ピリダジニル-(C₁~C₄)-アルキル基、その際、(C₁~C₄)-アルキル基は非置換であるか、または1回~数回、同じか、もしくは異なって(C₁~C₆)-アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ3-、4-、5-もしくは6-ピリダジニル基は非置換であるか、または1回~3回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁~C₆)-アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ-(C₁~C₆)-アルキルアミノ、ジ-(C₁~C₆)-アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁~C₆)-アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁~C₆)-アルコキシカルボニル、(C₁~C₆)-アルコキシカルボニルアミノにより、または1回~数回フッ素により置換された(C₁~C₆)-アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆~C₁₀)-アリール、または(C₆~C₁₀)-アリール-(C₁~C₆)-アルキルにより置換されていてもよく；

2-、3-、5-もしくは6-ピラジニル基または2-、3-、5-もしくは6-ピラジニル-(C₁~C₄)-アルキル基、その際、(C₁~C₄)-アルキル基は非置換であるか、または1回~数回、同じか、もしくは異なって(C₁~C₆)-アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2-、3-、5-もしくは6-ピラジニル基は非置換であるか、または1回~3回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁~C₆)-アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ-(C₁~C₆)-アルキルアミノ、ジ-(C₁~C₆)-アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁~C₆)-アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁~C₆)-アルコキシカルボニル、(C₁~C₆)-アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁~C₆)-アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆~C₁₀)-アリールまたは(C₆~C₁₀)-アリール-(C₁~C₆)-アルキルにより置換されていてもよく；

3-、4-、5-、6-、7-もしくは8-キノリニル基または3-、4-、5-、6-、7-もしくは8-キノリニル-(C₁~C₄)-アルキル基、その際、(C₁~C₄)-アルキル基は非置換であるか、または1回~数回、同じか、もしくは異なって(C₁~C₆)-アルキル、ハロゲン、またはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ3-、4-、5-、6-、7-もしくは8-キノリニル基は非置換であるか、または1回~5回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁~C₆)-アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ-(C₁~C₆)-アルキルアミノ、ジ-(C₁~C₆)-アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁~C₆)-アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁~C₆)-アルコキシカルボニル、(C₁~C₆)-アルコキシカルボニルアミノにより、または1回~数回フッ素により置換された(C₁~C₆)-アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆~C₁₀)-アリールまたは(C₆~C₁₀)-アリール-(C₁~C₆)-アルキルにより置換されていてもよく；

2-、4-、5-、6-、7-もしくは8-キナゾリニル基または2-、4-、5-、6-、7-もしくは8-キナゾリニル-(C₁~C₄)-アルキル基、その際、(C₁~C₄)-アルキル基は非置換であるか、または1回~数回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁~C₆)-アルキル、ハロゲンもしくはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ/または2-、4-、5-、6-、7-もしくは8-キナゾリニル基は非置換

であるか、または1回～5回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁～C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁～C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁～C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁～C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁～C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁～C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁～C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆～C₁₀) - アリール、または(C₆～C₁₀) - アリール - (C₁～C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、3 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キノキサリニル基または2 -、3 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キノキサリニル - (C₁～C₄) - アルキル基、その際、(C₁～C₄) - アルキル基は非置換であるか、または1回～数回、同じか、もしくは異なって(C₁～C₆) - アルキル、ハロゲン、またはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ/または2 -、3 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キノキサリニル基は非置換であるか、または1回～5回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁～C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁～C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁～C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁～C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁～C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁～C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁～C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆～C₁₀) - アリールまたは(C₆～C₁₀) - アリール - (C₁～C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

1 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - フタラジニル基または1 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - フタラジニル - (C₁～C₄) - アルキル基、その際、(C₁～C₄) - アルキル基は非置換であるか、または1回～数回、同じか、もしくは異なって(C₁～C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ1 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - フタラジニル基は非置換であるか、または1回～5回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁～C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁～C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁～C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁～C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁～C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁～C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁～C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆～C₁₀) - アリールまたは(C₆～C₁₀) - アリール - (C₁～C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キノリル基または2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キノリル - (C₁～C₄) - アルキル基、その際、(C₁～C₄) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって(C₁～C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - キノリル基は非置換であるか、または1回～6回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁～C₆) - アルキル、有利にはメチル、特に有利には2 - メチル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁～C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁～C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁～C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁～C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁～C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁～C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆～C₁₀) - アリール、または(C₆～C₁₀) - アリール - (C₁～C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - イソキノリル基または1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - イソキノリル - (C₁～C₄) - アルキル基、その際、(C₁～C₄) - アルキル基は非置換であるか、または1回～数回、同じか、もしくは異なって(C₁～C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - もしくは8 - イソキノリル基は非置換であるか、または1回～6回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁～C₆) - アル

10

20

30

40

50

キル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ジ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された($C_1 \sim C_6$) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、($C_6 \sim C_{10}$) - アリールまたは($C_6 \sim C_{10}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、6 -、8 - もしくは9 - [9H] - プリニル基または2 -、6 -、8 - もしくは9 - [9H] - プリニル - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル基、その際、($C_1 \sim C_4$) - アルキル基は非置換であるか、または1回～数回、同じか、もしくは異なって($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 -、6 -、8 - もしくは9 - [9H] - プリニル基は非置換であるか、または1回～3回、同じか、もしくは異なって水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ジ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された($C_1 \sim C_6$) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、($C_6 \sim C_{10}$) - アリールまたは($C_6 \sim C_{10}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、6 -、7 - もしくは8 - [7H] - プリニル基または2 -、6 -、7 - もしくは8 - [7H] - プリニル - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル基、その際、($C_1 \sim C_4$) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 -、6 -、7 - もしくは8 - [7H] - プリニル基は非置換であるか、または1回～3回、同じか、もしくは異なって水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ジ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された($C_1 \sim C_6$) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、($C_6 \sim C_{10}$) - アリール、または($C_6 \sim C_{10}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルにより置換されていてもよく；

1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - もしくは9 - アクリジニル基または1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - もしくは9 - アクリジニル - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル基、その際、($C_1 \sim C_6$) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - もしくは9 - アクリジニル基は非置換であるか、または1回～8回、同じか、もしくは異なって水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ジ - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された($C_1 \sim C_6$) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、($C_6 \sim C_{10}$) - アリールまたは($C_6 \sim C_{10}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルにより置換されていてもよく；

1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - もしくは9 - フェナントリジニル基または1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - もしくはフェナントリジニル - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル基、その際、($C_1 \sim C_6$) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - もしくは9 - フェナントリジニル基は非置換であるか、または1回～8回、同じか、もしくは異なって($C_1 \sim C_6$) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、

10

20

30

40

50

アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルコキシ、有利にはベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリールまたは(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、3 -、4 -、5 - もしくは6 - ピリジル基、その際、2 -、3 -、4 -、5 - もしくは6 - ピリジル基は非置換であるか、または1回 ~ 4回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール、または(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、3 -、4 -、5 - もしくは6 - ピリジル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 -、3 -、4 -、5 - もしくは6 - ピリジニル基は非置換であるか、または1回 ~ 4回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回 ~ 数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリールまたは(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、3 -、4 - もしくは5 - チエニル基または2 -、3 -、4 - もしくは5 - チエニル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 -、3 -、4 - もしくは5 - チエニル基は非置換であるか、または1回もしくは3回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリールまたは(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、4 - もしくは5 - チアゾリル基または2 -、4 - もしくは5 - チアゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 -、4 - もしくは5 - チアゾリル基は非置換であるか、または1回もしくは2回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール、または(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

もよく；

3 -、4 - もしくは 5 - イソチアゾリル基または 3 -、4 - もしくは 5 - イソチアゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって (C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 3 -、4 - もしくは 5 - イソチアゾリル基は非置換であるか、または 1 回もしくは 2 回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または 1 回もしくは数回フッ素により置換された (C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリールまたは (C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

10

2 -、4 -、5 -、6 - もしくは 7 - ベンズチアゾリル基または 2 -、4 -、5 -、6 - もしくは 7 - ベンズチアゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって (C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 2 -、4 -、5 -、6 - もしくは 7 - ベンズチアゾリル基は非置換であるか、または 1 回 ~ 4 回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または 1 回もしくは数回フッ素により置換された (C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリールまたは (C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

20

1 -、2 -、4 - もしくは 5 - イミダゾリル基または 1 -、2 -、4 - もしくは 5 - イミダゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって (C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 1 -、2 -、4 - もしくは 5 - イミダゾリル基は非置換であるか、または 1 回 ~ 3 回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または 1 回もしくは数回フッ素により置換された (C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール、または (C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

30

1 -、3 -、4 - もしくは 5 - ピラゾリル基または 1 -、3 -、4 - もしくは 5 - ピラゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は、非置換であるか、または 1 回もしくは数回、同じか、もしくは異なって (C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ (= O) により置換されていてもよく、かつ 1 -、3 -、4 - もしくは 5 - ピラゾリル基は非置換であるか、または 1 回 ~ 3 回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または 1 回もしくは数回フッ素により置換された (C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリールまたは (C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

40

1 -、2 -、3 -、4 - もしくは 5 - ピロリル基または 1 -、2 -、3 -、4 - もしくは

50

5 - ピロリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ1 - 、2 - 、3 - 、4 - もしくは5 - ピロリル基は非置換であるか、または1回 ~ 4回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール、または(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

1 - 、3 - もしくは5 - [1 . 2 . 4] - トリアゾリル基または1 - 、3 - もしくは5 - [1 . 2 . 4] - トリアゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ1 - 、3 - もしくは5 - [1 . 2 . 4] - トリアゾリル基は非置換であるか、または1回もしくは2回、同じか、もしくは異なって(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール、または(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

1 - 、4 - もしくは5 - [1 . 2 . 3] - トリアゾリル基または1 - 、4 - もしくは5 - [1 . 2 . 3] - トリアゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ1 - 、4 - もしくは5 - [1 . 2 . 3] - トリアゾリル基は非置換であるか、または1回もしくは2回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール、または(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

1 - もしくは5 - [1 H] - テトラゾリル基または1 - もしくは5 - [1 H] - テトラゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ1 - もしくは5 - [1 H] - テトラゾリル基は非置換であるか、または水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリールまたは(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 - もしくは5 - [2 H] - テトラゾリル基または2 - もしくは5 - [2 H] - テトラゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 - もしくは5 - [2

H] - テトラゾリル基は非置換であるか、または水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール、または(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、4 - もしくは6 - [1, 3, 5] - トリアジニル基または2 -、4 - もしくは6 - [1, 3, 5] - トリアジニル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 -、4 - もしくは6 - [1, 3, 5] - トリアジニル基は非置換であるか、または1回もしくは2回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール、または(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

2 -、4 - もしくは5 - オキサゾリル基または2 -、4 - もしくは5 - オキサゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ2 -、4 - もしくは5 - オキサゾリル基は非置換であるか、または1回もしくは2回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール、または(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

3 -、4 - もしくは5 - イソキサゾリル基または3 -、4 - もしくは5 - イソキサゾリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ3 -、4 - もしくは5 - イソキサゾリル基は非置換であるか、または1回もしくは2回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された(C₁ ~ C₆) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、(C₆ ~ C₁₀) - アリール、または(C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキルにより置換されていてもよく；

1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 - もしくは7 - インドリル基または1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 - もしくは7 - インドリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル基、その際、(C₁ ~ C₆) - アルキル基は非置換であるか、または1回もしくは数回、同じか、もしくは異なって(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲンまたはオキソ(=O)により置換されていてもよく、かつ1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 - もしくは7 - インドリル基は非置換であるか、または1回 ~ 6回、同じか、もしくは異なって水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁

10

20

30

40

50

～ C_6) - アルキルアミノ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、ベンジルオキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアミノにより、または1回もしくは数回フッ素により置換された($C_1 \sim C_6$) - アルキル、有利にはトリフルオロメチル、($C_6 \sim C_{10}$) - アリール、または($C_6 \sim C_{10}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキルにより置換されていてもよい、一般式1のキノリン誘導体ならびにこれらの異性体、特に互変異性体、ジアステレオマーおよびエナンチオマーおよび薬学的に認容性の塩、特に酸付加塩が提供される。

【0011】

もう1つの実施態様によれば、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Z 、 P 、 Q 、 n および m が前記のものを表し、かつ R_4 がフェニルを表し、該フェニル基は非置換であるか、または1
10
～5つの同一もしくは異なった($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ基により置換されており、その際、隣接する酸素原子もまた($C_1 \sim C_2$) - アルキレン基により結合されていてもよいことを特徴とする、一般式(1)のキノリン誘導体が提供される。

【0012】

もう1つの実施態様によれば、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Z 、 P 、 Q 、 n および m が前記のものを表し、かつ R_4 が3,5-ジメトキシフェニルを表すことを特徴とする、一般式(1)のキノリン誘導体が提供される。

【0013】

もう1つの実施態様によれば、 R_4 が前記のものを表し、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 がそのつど水素原子を表し、 Z が酸素原子および X が窒素原子、 P および Q がそのつど2つの水素
20
原子(つまり- CH_2 -)を表し、 m が0であり、かつ n が整数2を表すことを特徴とする、一般式(1)のキノリン誘導体が提供される。

【0014】

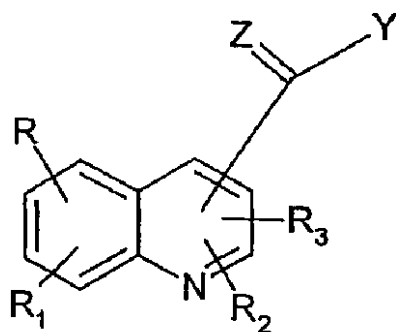
もう1つの実施態様によれば、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 がそのつど水素原子、 Z が酸素原子、 X が窒素原子、 P および Q がそのつど2つの水素原子(つまり- CH_2 -)を表し、かつ m が0であり、かつ n が整数2を表し、かつ R_4 が3,5-ジメトキシフェニルを表すことを特徴とする、一般式(1)のキノリン誘導体が提供される。

【0015】

本発明のもう1つの実施態様によれば、一般式(2)

【0016】

【化7】



式 2

【0017】

[式中、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 は前記のものを表し、 Z は酸素原子もしくは硫黄原子を表し、かつ Y はハロゲン、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、有利にはメトキシおよびエトキシ、- O -トシル、- O -メシルまたはイミダゾリルのような脱離基を表す]のキノリンカルボン酸と一般式(3)

【0018】

【化8】

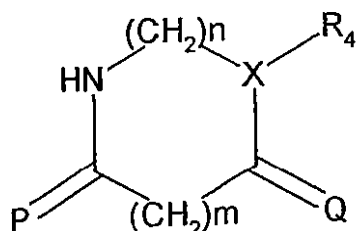
10

20

30

40

50



式 3

10

【0019】

[式中、 R_4 、 X 、 P 、 Q 、 m および n は前記のものを表す]のアミンとを、場合により希釈剤および助剤の使用下に反応させて所望のキノリン誘導体を形成することを特徴とする、一般式(1)のキノリン誘導体を製造する方法を提供する。

【0020】

合成経路：

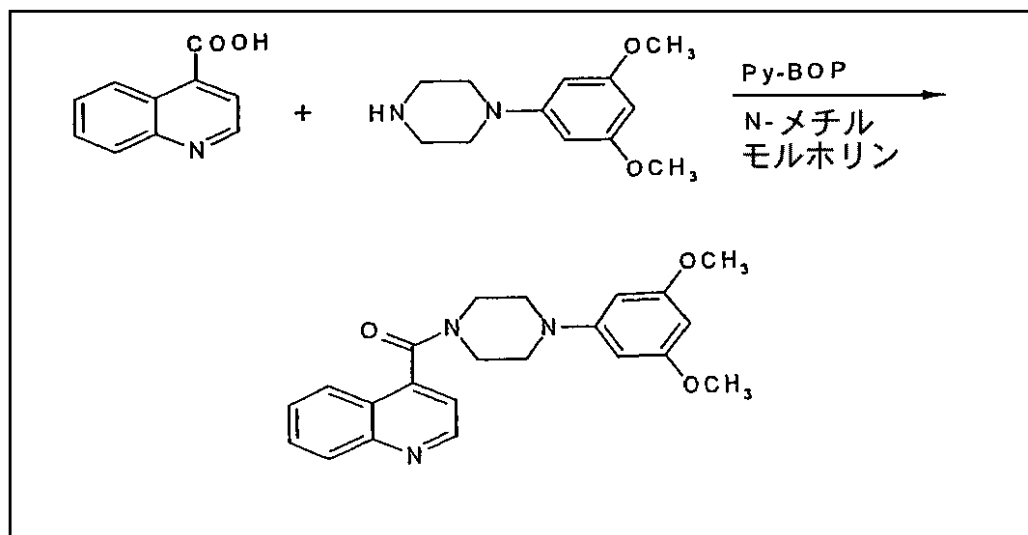
一般式1の化合物は次の図式1に従って得られる：

【0021】

【化9】

20

図式 1



30

【0022】

出発化合物(2)および(3)は市販されているか、または自体公知の方法により製造することができる。エダクト(2)および(3)は、式(1)の本発明によるキノリン誘導体を製造するために重要な中間化合物である。

40

【0023】

場合により使用すべき溶剤および助剤および適用すべき反応パラメータ、たとえば反応温度および反応時間は自身の専門知識に基づいて当業者に公知である。

【0024】

一般式(1)の本発明によるキノリン誘導体は哺乳動物、特にヒト、あるいはまた家畜、たとえばウマ、ウシ、イヌ、ネコ、ウサギ、ヒツジ、家禽などを治療するための医薬として、特に抗ガン剤として適切である。

【0025】

本発明のもう1つの実施態様によれば、哺乳動物、特にヒトにおける腫瘍を克服するため

50

の方法が提供され、該方法は一般式(1)のキノリン誘導体少なくとも1種を腫瘍の治療に有効な用量で哺乳動物に投与することを特徴とする。そのつどの本発明によるキノリン誘導体の治療のために投与すべき治療有効量は、特に腫瘍疾患の種類および段階、患者の年齢および性別、投与の方法および治療に期間により決定される。投与は経口、直腸、パッカル(たとえば舌下)、非経口(たとえば皮下、筋肉内、皮内または静脈内)、局所または経皮により行うことができる。

【0026】

本発明のもう1つの実施態様によれば、有効成分として、請求項1から5までのいずれか1項記載のキノリン誘導体または薬学的に認容性のその塩少なくとも1種を、場合により通例の薬学的に認容性の助剤、添加剤および付形剤とともに含有することを特徴とする腫瘍治療のための医薬が提供される。これは固体、半固体、液状またはエロゾルの製剤である。適切な固体の製剤はたとえばカプセル、粉末、顆粒、錠剤である。適切な半固体の製剤はたとえば軟膏、クリーム、ゲル、ペースト、懸濁剤、水中油型もしくは油中水型のエマルションである。適切な液状の製剤はたとえば、患者の血液と等張の経口投与のための無菌の水性製剤である。

10

【0027】

本発明を以下の実施例に基づいて詳細に説明するが、その際、本発明をこれらに限定すべきではない。

【0028】

実施例：

20

1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - キノリル - カルボニル) ピペラジン
キノリン - 4 - カルボン酸 2 g (11.5 ミリモル) を DMF 80 ml 中に懸濁させた。攪拌下に該混合物に、N - メチルモルホリン 1.74 g (17.2 ミリモル)、次いで DMF 25 ml 中の Py - BOP (1 - ベンゾトリアゾリル - トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート) 8.95 g (17.2 ミリモル) および 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) ピペラジン 2.56 g (11.5 ミリモル) の溶液を添加した。室温で12時間攪拌し、DMFを真空下で留去し、かつ残留物をシリカゲルカラム(シリカゲル60、Merck AG社、Darmstadt)により、溶離剤ジクロロメタン/メタノール/25%アンモニア(90:10:1 V/V/V)の適用下に精製した。

【0029】

30

収率：3.4 g (理論値の78.3%)

融点：146 ~ 148。

【0030】

1. 種々の腫瘍細胞系における抗増殖作用

樹立腫瘍細胞系を用いた増殖試験において物質D-43411をその抗増殖作用に関して調査した。使用される試験は細胞のデヒドロゲナーゼ活性を決定し、かつ細胞生存率および間接的に細胞数の測定を可能にする。使用される細胞系はヒトの頸ガンの細胞系KB/HeLa(ATCC CCL17)、ネズミのリンパ球性の白血病L1210(ATCC CCL-219)、ヒトの胸腺ガン系MCF7(ATCC HTB22)および卵巣の腺ガン系列SKOV-3(ATCC HTB77)である。これらはATCCから得られ、かつ培養された、きわめて良好に特徴付けられ、確立された細胞系である。

40

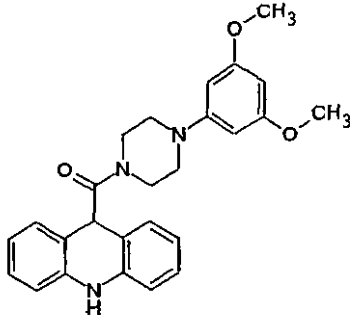
【0031】

第1表に示した結果は、細胞系SKOV-3、L-1210およびHeLa/KBにおけるD-43411のきわめて効力のある抗増殖作用を証明している。MCF7系の緩慢な成長の特殊性に基づいて、D-43411の効果は48時間の試験期間ではごくわずかである(3.16 μ g/mlで18%の阻害、従って記載は>3.16)。

【0032】

【表1】

第1表 インビトロでの腫瘍細胞系における細胞毒性
(5つの物質濃度から測定した値)

D-番号	構 造	XTT-アッセイ IC ₅₀ [μ g/ml]				
		MG	SKOV-3	L1210	KB/HeLa	MCF7
D-43411		429	<0.0003	<0.0003	<0.0003	>3.16

10

【0033】

20

2. 方法

細胞のデヒドロゲナーゼ活性に関するXTT試験

接着成長する腫瘍細胞系HeLa/KB、SKOV-3およびMCF7ならびに懸濁液中で成長するL1210白血病細胞系を、標準条件下でガス処理培養器中、37℃、CO₂

5%および空気湿度95%で培養した。試験日1日目に接着細胞をトリプシン/EDTAで溶解し、かつ遠心分離によりペレット化した。引き続き該細胞ペレットをRPMI培地中に相応する細胞数で再懸濁させ、かつ96ウェルの微量滴定プレート中へ移した。次いで該プレートを一晩、ガス処理培養器中で培養した。試験物質をDMSO中のストック溶液として製造し、かつ試験日2日目に培地で相応する濃度に希釈した。次いで培地中の物質を細胞に添加し、かつ45時間、ガス処理培養器中で培養した。コントロールとして試験物質により処理していない細胞を使用した。

30

【0034】

XTTアッセイのためにXTT(ナトリウム-3-[1-(フェニルアミノカルボニル)-3,4-テトラゾリウム]-ビス(4-メトキシ-6-ニトロ)ベンゼンスルホン酸)1mg/mlをRPMI-1640培地中にフェノールレッドなしで溶解した。さらにホスフェートで緩衝した塩溶液(PBS)中、PMS(N-メチルジベンゾピラジンメチルスルフェート)0.383mg/mlの溶液を製造した。試験日4日目に、試験物質とともに45時間培養した細胞プレート上にXTT-PMS混合物75μl/ウェルをピペットで添加した。使用の直前にここへXTT溶液をPMS溶液とともに50:1(体積:体積)の比率で混合した。引き続き細胞プレートをガス処理培養器中でさらに3時間、培養し、かつ光度計で光学密度(OD_{490nm})を測定した。

40

【0035】

測定されたOD_{490nm}を用いてコントロールに対する阻害のパーセントを算出した。抗増殖作用を回帰分析により評価した。

【0036】

例I

作用物質50mgを含有する錠剤

組成:

(1) 作用物質 50.0mg

(2) 乳糖 98.0mg

50

(3) トウモロコシデンプン	5 0 . 0 m g
(4) ポリビニルピロリドン	1 5 . 0 m g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2 . 0 m g
合計 :	2 1 5 . 0 m g

製造 :

(1)、(2) および (3) を混合し、かつ (4) の水溶液とともに造粒した。乾燥した顆粒に (5) を添加混合した。この混合物から錠剤を圧縮成型した。

【 0 0 3 7 】

例 I I

作用物質 5 0 m g を含有するカプセル

10

組成 :

(1) 作用物質	5 0 . 0 m g
(2) 乾燥トウモロコシデンプン	5 8 . 0 m g
(3) 乳糖粉末	5 0 . 0 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	2 . 0 m g
合計 :	1 6 0 . 0 m g

製造 :

(1) を (3) とともに擦った。この擦り合わせたものを (2) および (4) からなる混合物に強力な混合下で添加した。この粉末混合物をカプセル充填装置中で、サイズ 3 の硬質ゼラチンカプセルに充填した。

20

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG



PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/08192 A1

Am Roggenberg 20, 88690 Uhlhingen-Mühlhuten (DE).
NICKEL, Bernd: Alleestrasse 35, 64367 Mühlal (DE).
KUTSCHER, Bernhard: Stresemannstrasse 9, 64377
Mühlal (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BG, BR, BY, CN, CO, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA.

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BG, BR, BY, CN, CO, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA.

UA, UZ, YU, ZA.

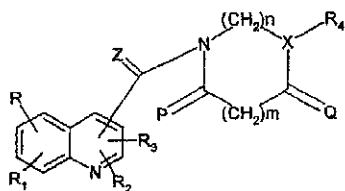
(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Forschungsbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(50) Title: NOVEL HETEROARYL DERIVATIVES AND THE USE THEREOF AS PHARMACEUTICALS

(54) **Bezeichnung:** NEUE HETEROARYL DERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(1)

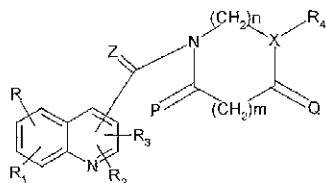
(57) **Abstract:** The invention relates to novel heteroaryl derivatives of general formula (I), the production thereof and the use of the same as pharmaceuticals, especially for treating tumours.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Heteromyl-Derivate der allgemeinen Formel (I), deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Tumoren.

WO 02/08192 A1

Die Erfindung betrifft neue Heteroaryl-Derivate der allgemeinen Formel 1, deren
5 Herstellung und Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Tumoren.

10



Formel 1

world

- 15 R, R₁, R₂, R₃ wahlweise an den Chinolin-Kohlenstoffatomen C₂ bis C₈ gebunden sein können, gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkylcarbonyl, vorzugsweise Acetyl, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkoxy, 20 Halogen, Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy, vorzugsweise Benzoyloxy oder Phenylethoxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl-amino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino-(C₁-C₆)-alkyl, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C₁-C₆)-alkyl, Carboxy, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen 25 substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise die Trifluormethylgruppe,

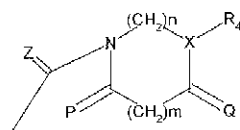
WO 02/08192

PCT/EP01/08261

2

Carboxy-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, vorzugsweise Allyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, vorzugsweise Ethynyl oder Propargyl, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C₁-C₈)-alkyl, vorzugsweise Cyanomethyl, Aryl, wobei der Arylrest unsubstituiert oder ein-oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, vorzugsweise tert.-Butoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C₁-C₈)-alkyl substituiert sein kann, bedeuten, wobei zusätzlich R und R₁ oder R₂ und R₃ einen kondensierten aromatischen 6-Ring mit dem Chinolin-Ring unter Bildung eines Acridinrings bilden können, der seinerseits wiederum mit den Resten R, R₁, R₂ und R₃ mit den vorstehend genannten Bedeutungen an beliebiger C-Atom-Ringposition substituiert sein kann;

Z Sauerstoff oder Schwefel ist, wobei der am Chinolin-Heterocyclus substituierte Rest



an den C-Atomen C₂-C₈ des Chinolin-Ringgerüsts gebunden sein kann;

P, Q unabhängig voneinander für Sauerstoff oder jeweils für zwei Wasserstoffatome (also -CH₂-) stehen;

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

3

X Stickstoff oder C-R₅ ist, wobei R₅ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht

n, m unabhängig voneinander eine ganze Zahl zwischen 0-3 bedeuten, mit der Maßgabe, dass im Falle n=0 X eine CR₅R₆-Gruppe, wobei R₅ und R₆

5 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen, bedeutet und an dem der C=Z-Gruppe benachbarten Stickstoff-Atom ein Wasserstoff-Atom oder eine (C₁-C₆)-Alkylgruppe substituiert ist,

R₄ einen geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₂₀)-Alkyl-Rest, welcher
 10 gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkoxy, carbonylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino, Mono- (C₁-C₄)-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-Alkylamino substituiert sein kann; einen
 15 (C₆-C₁₄)-Aryl-Rest, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest oder einen ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O und S enthaltenden (C₂-C₁₀)-Heteroaryl- oder (C₂-C₁₀)-Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der (C₆-C₁₄)-Aryl- oder (C₂-C₁₀)-Heteroaryl-Rest unsubstituiert oder ein- oder
 20 mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkoxy, carbonylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, carbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, wobei benachbarte
 25 Sauerstoffatome auch durch (C₁-C₂)-Alkyl-Gruppen, vorzugsweise eine Methylen-Gruppe verknüpft sein können, Benzoyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder
 30 ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkoxy, carbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

4

Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄) Alkylamino, Di-(C₁-C₄) Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C₁-C₆)-alkyl substituiert ist, substituiert sein kann;

- 5 sowie deren Struktur- und Stereoisomeren, insbesondere Tautomere, Diastereomere und Enantiomere, und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, insbesondere Säureadditionssalze; bereitgestellt.

- 10 So lassen sich beispielsweise die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (1), welche ein oder mehrere Chiralitätszentren aufweisen und die als Racemate auftreten, nach an sich bekannten Methoden in ihre optischen Isomeren, also Enantiomere oder Diastereomere auftrennen. Die Trennung kann durch Säulentrennung an chiralen Pasen oder durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder unter Verwendung einer optisch aktiven Säure oder Base oder durch Derivatisierung mit einem optisch aktiven Reagenz, wie
15 beispielsweise einem optisch aktiven Alkohol, und anschließender Abspaltung des Restes erfolgen.

- Des weiteren können die erfindungsgemäßen Chinolin-Derivate der allgemeinen Formel (1) in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Essigsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Embonsäure,
20 Malonsäure, Trifluoressigsäure oder Maleinsäure in Betracht.

- Außerdem lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der Formel (1), falls diese eine ausreichend saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführt werden. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Lysin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.
30

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

5

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden Chinolin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel 1 bereitgestellt, worin R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und

- 5 R₄ einen geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₂₀)-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄) Alkylamino oder Di- (C₁-C₄)-
- 10 Alkylamino substituiert sein kann;
- einen Phenyl-Rest oder einen Naphthyl-Rest, die jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Halogen, Carboxy, (C₁-C₆)-
- 15 Alkoxy, Carbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C₁-C₂)-
- 20 Alkyl-Gruppen, vorzugsweise eine Methylene-Gruppe verknüpft sein können, Benzoyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-
- 25 Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkoxy, Carbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzoyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄) Alkylamino, Di- (C₁-C₄)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C₁-C₆)-alkyl substituiert ist, substituiert sein können,
- einen 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-Rest oder 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-(C₁-
- 30 C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro,

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

6

5 Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₈-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

10 einen 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-Rest oder 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₈-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

20 einen 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-Rest oder 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₈-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

30 einen 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnoliny-Rest oder 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnoliny-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnoliny-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünf-fach gleich oder verschieden mit Wasserstoff,

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

7

(C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxalinyl-Rest 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxalinyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxalinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalazinyl-Rest oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalazinyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden

- mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;
- einen 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoly-Rest oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoly-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoly-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, besonders bevorzugt 2-Methyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;
- einen 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinoly- oder 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinoly-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinoly-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;
- einen 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Puriny-Rest oder 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Puriny-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Puriny-Rest unsubstituiert

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

9

oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzoyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-PurinyI-Rest oder 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-PurinyI-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-PurinyI-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzoyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-AcridinyI- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-AcridinyI-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-AcridinyI-Rest unsubstituiert oder ein- bis achtfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzoyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-PhenanthridinyI- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-PhenanthridinyI-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und

5

10

20

30

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

11

Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen,
10 Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen,
20 Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

25 einen 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy,
30

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

12

Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest oder 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest oder 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

30 einen 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Pyrrolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Pyrrolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Pyrrolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

13

Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest oder 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit
10 Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest oder 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;
20

einen 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest oder 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit
30 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

14

Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest oder 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit
 10 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest oder 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit
 20 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

25 einen 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder
 30 zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

15

Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann; bedeutet, sowie die Isomeren, insbesondere Tautomere, Diastereomere und Enantiomere, und den pharmazeutisch verträglichen Salzen, insbesondere Säureadditionssalze, davon.

30 Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Chinolin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R₄ für Phenyl steht, welches unsubstituiert oder mit ein bis fünf gleich oder verschiedenen

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

16

(C₁-C₆)-Alkoxygruppen substituiert ist, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C₁-C₂)-Alkylgruppen verknüpft sein können.

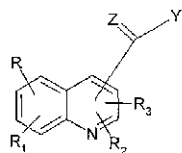
Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Chinolin-Derivate gemäß der
 5 allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁, R₂,
 R₃, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R₄ für
 3,5-Dimethoxyphenyl steht.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Chinolin-Derivate gemäß der
 10 allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, dass R₄ die
 vorstehend genannten Bedeutungen besitzt, R, R₁, R₂, R₃ jeweils für ein
 Wasserstoffatom stehen, Z für ein Sauerstoffatom und X für ein Stickstoffatom, P und
 Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also -CH₂-) stehen, m gleich Null ist und n für
 die ganze Zahl 2 steht.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Chinolin-Derivate gemäß der
 15 allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁, R₂,
 R₃ jeweils für ein Wasserstoffatom, Z für ein Sauerstoffatom, X für ein Stickstoffatom,
 P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also -CH₂-) stehen, m gleich Null ist, n
 20 für die ganze Zahl 2 steht und R₄ für einen 3,5-Dimethoxyphenyl-Rest steht.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von
 Chinolin-Derivaten gemäß der allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dass dadurch
 gekennzeichnet ist, dass eine Chinolincarbonsäure der allgemeinen Formel (2)

25



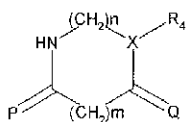
Formel 2

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

17

, worin R, R₁, R₂, R₃ die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet und Y für eine Abgangsgruppe wie Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy vorzugsweise Methoxy und Ethoxy, -O-Tosyl, -O-Mesyl oder Imidazolyl steht, mit einem Amin der allgemeinen Formel (3)



Formel 3

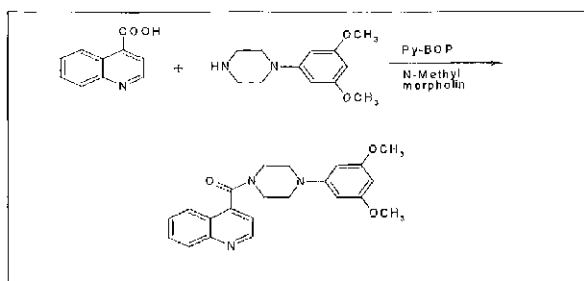
10 , worin R₄, X, P, Q, m und n die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, gegebenenfalls unter Verwendung von Verdünnungs- und Hilfsmitteln unter Bildung des gewünschten Chinolin-Derivate umgesetzt wird.

Syntheseweg:

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 sind gemäß dem folgenden Schema 1 erhältlich:

Schema 1



20

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

18

Die Ausgangsverbindungen (2) und (3) sind entweder im Handel erhältlich oder können nach an sich bekannten Verfahrensweisen hergestellt werden. Die Edukte (2) und (3) stellen wertvolle Zwischenverbindungen für die Herstellung der erfindungsgemäßen Chinolin-Derivate der Formel (1) dar.

5

Die gegebenenfalls zu verwendenden Lösungs- und Hilfsmittel und anzuwendenden Reaktionsparameter wie Reaktionstemperatur und -dauer sind dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens bekannt.

10 Die erfindungsgemäßen Chinolin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) sind als Arzneimittel, insbesondere als Antitumormittel, zur Behandlung von Säugetieren, insbesondere dem Menschen, aber auch für Haustiere wie Pferde, Kühe, Hunde, Katzen, Hasen, Schafe, Geflügel und dergleichen geeignet.

15 Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Bekämpfung von Tumoren in Säugetieren, insbesondere beim Menschen bereit gestellt, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass mindestens ein Chinolin-Derivat gemäß der allgemeinen Formel (1) einem Säugetier in einer für die Tumorbildung wirksamen Menge verabreicht wird. Die für die Behandlung zu verabreichende therapeutisch
20 effektive Dosis des jeweiligen erfindungsgemäßen Chinolin-Derivates richtet sich u.a. nach der Art und dem Stadium der Tumorerkrankung, dem Alter und Geschlecht des Patienten, der Art der Verabreichung und der Dauer der Behandlung. Die Verabreichung kann oral, rectal, buccal (z.B. sublingual), parenteral (z.B. subkutan, intramuskulär, intradermal oder intravenös), topisch oder transdermal erfolgen.

25

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Arzneimittel zur Tumorbildung bereitgestellt, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass sie als wirksamen Bestandteil mindestens ein Chinolin-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon,
30 gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfs-, Zusatz- und Trägerstoffen enthalten. Es kann sich dabei um festen, halbfeste, flüssige oder Aerosol-Zubereitungen handeln. Geeignete feste Zubereitungen sind beispielsweise Kapseln, Pulver, Granulate, Tabletten. Geeignete halbfeste Zubereitungen sind

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

19

beispielsweise Salben, Cremes, Gele, Pasten, Suspensionen, Öl-in-Wasser- und Wasser-in-Öl-Emulsionen. Geeignete flüssige Zubereitungen sind beispielsweise sterile wässrige Zubereitungen für die parenterale Verabreichung, die isoton mit dem Blut des Patienten sind.

5

Die Erfindung soll anhand des nachfolgenden Beispiels näher erläutert werden, ohne darauf beschränkt zu sein.

10

Ausführungsbeispiel

1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-(4-chinoly-carbonyl) piperazin

2g (11,5 mMol)-Chinolin-4-carbonsäure wurden in 80 ml DMF suspendiert. Unter
 15 Rühren gab man zu diesem Gemisch 1,74 g (17,2 mMol) N-Methylmorpholin, danach eine Lösung von 8,95g (17,2 mMol) Py-BOP (1-Benzotriazolyl-tripyrrolidinophosphoniumhexafluor-phosphat) und 2,56 g (11,5 mMol) 1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-piperazin in 25 ml DMF. Es wurde 12 Std. bei RT gerührt, das DMF im Vakuum abdestilliert und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Kieselgel
 20 60, Fa. Merck AG, Darmstadt) unter Anwendung des Elutionsmittels Dichlormethan/Methanol/25 proz. Ammoniak (90:10:1 V/V/V) gereinigt.

Ausbeute: 3,4 g (78,3% d.Th.)

Fp.: 146-148°C

25

1. Anti-proliferative Wirkung an verschiedenen Tumor Zelllinien

30 Die Substanz D-43411 wurde in einem Proliferationstest an etablierten Tumorzelllinien auf ihre anti-proliferative Aktivität hin untersucht. Der verwendete Test bestimmt die zelluläre Dehydrogenase Aktivität und ermöglicht eine Bestimmung der Zellvitalität und indirekt der Zellzahl. Bei den verwendeten Zelllinien handelt es sich um die humane Cervixkarzinom Zelllinie KB / HeLa (ATCC CCL17), die murine lymphozytäre Leukämie L1210 (ATCC CCL-219), die humane Brustadeno-

35

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

20

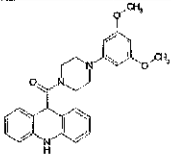
karzinomlinie MCF7 (ATCC HTB22) und die ovariäre Adenokarzinomlinie SKOV-3 (ATCC HTB77). Es handelt sich hierbei um sehr gut charakterisierte, etablierte Zelllinien, die von ATCC erhalten und in Kultur genommen wurden.

- 5 Die in Tab. 1 gezeigten Ergebnisse belegen eine sehr potente anti-proliferative Wirkung von D-43411 an den Zelllinien SKOV-3, L-1210 und HeLa/KB. Aufgrund der Besonderheit des langsamen Wachstums der MCF7 Linie ist die Wirkung von D-43411 im Versuchszeitraum von 48h nur gering (18% Hemmung bei 3.16 µg/ml; daher Angabe >3.16).

10

Tab. 1 Zytotoxizität an Tumorzelllinien in-vitro
(Werte bestimmt aus 5 Substanzkonzentrationen)

15

D-Nummer	Struktur	MW	XTT-Assay IC ₅₀ (µg/ml)			
			SKOV-3	L1210	KB/HeLa	MCF7
D-43411		429	<0.0003	<0.0003	<0.0003	>3.16

2. Methode

20 XTT-Test auf zelluläre Dehydrogenase-Aktivität

Die adherent wachsenden Tumorzelllinien HeLa/KB, SKOV-3 und MCF7 sowie die in Suspension wachsende L1210 Leukämieinie wurden unter Standardbedingungen im Begasungsbrutschrank bei 37°C, 5% CO₂ und 95% Luftfeuchtigkeit kultiviert.

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

21

Am Versuchstag 1 werden die adherenten Zellen mit Trypsin / EDTA abgelöst und durch Zentrifugation pelletiert. Nachfolgend wird das Zellpellet im RPMI Kulturmedium in der entsprechenden Zellzahl resuspendiert und in eine 96-well Mikrotiterplatte umgesetzt. Die Platten werden dann über Nacht im Begasungsbrutschrank kultiviert.

- 5 Die Testsubstanzen werden als Stammlösungen in DMSO angesetzt und am Versuchstag 2 mit Kulturmedium in den entsprechenden Konzentrationen verdünnt. Die Substanzen in Kulturmedium werden dann zu den Zellen gegeben und für 45h im Begasungsbrutschrank inkubiert. Als Kontrolle dienen Zellen, die nicht mit Testsubstanz behandelt werden.

10

Für das XTT-Assay werden 1mg/ml XTT (Natrium 3'-[1-(phenylaminocarbonyl)-3,4-tetrazolium]-bis(4-methoxy-6-nitro)benzensulfonsäure) in RPMI-1640 Medium ohne Phenolrot gelöst. Zusätzlich wird eine 0,383 mg/ml PMS (N-Methyl Dibenzo-pyrazine Methylsulfat) Lösung in Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) hergestellt. Am Versuchstag 4 wird auf die Zellplatten, die inzwischen 45 h mit den Testsubstanzen inkubiert wurden, 75µl/well XTT-PMS-Mischung pipettiert. Dazu wird kurz vor Gebrauch die XTT-Lösung mit der PMS-Lösung im Verhältnis 50:1 (Vol:Vol) gemischt. Anschließend werden die Zellplatten im Begasungsbrutschrank für weitere 3h inkubiert und im Photometer die optische Dichte (OD_{490nm}) bestimmt.

- 20 Mittels der bestimmten OD_{490nm} wird die prozentuale Hemmung relativ zur Kontrolle berechnet. Die anti-proliferative Wirkung wird mittels einer Regressionsanalyse abgeschätzt.

Beispiel I

- 25 Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
30 (4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg
Summe:	215,0 mg

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

22

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt.

5

Beispiel II

Kapsel mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	50,0 mg
10	(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
	(4) Magnesiumstearat	2,0 mg
	Summe:	160,0 mg

15 Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

WO 02/08192

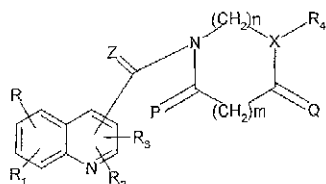
PCT/EP01/08261

23

Patentansprüche

1. Chinolin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel 1

5

**Formel 1**

worin

10

R, R₁, R₂, R₃ wahlweise an den Chinolin-Kohlenstoffatomen C₂ bis C₈ gebunden sein können, gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkylcarbonyl, vorzugsweise Acetyl, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkoxy, Halogen, Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, vorzugsweise Benzoyloxy oder Phenylethoxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, (C₁-C₈)-Alkoxy-carbonyl-amino, (C₁-C₈)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C₁-C₈)-alkyl, Carboxy, (C₁-C₈)-Alkoxy-carbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise die Trifluormethylgruppe, Carboxy-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₁-C₈)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, vorzugsweise Allyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, vorzugsweise Ethinyl oder Propargyl, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C₁-C₈)-alkyl, vorzugsweise Cyanomethyl, Aryl, wobei der Arylrest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, geradkettigem

25

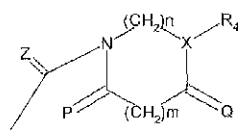
WO 02/08192

PCT/EP01/08261

24

oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, vorzugsweise tert.-Butoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann, bedeuten, wobei zusätzlich R und R₁ oder R₂ und R₃ einen kondensierten aromatischen 6-Ring mit dem Chinolin-Ring unter Bildung eines Acridinrings bilden können, der seinerseits wiederum mit den Resten R, R₁, R₂ und R₃ mit den vorstehend genannten Bedeutungen an beliebiger C-Atom-Ringposition substituiert sein kann;

Z Sauerstoff oder Schwefel ist, wobei der am Chinolin-Heterocyclus substituierte Rest



an den C-Atomen C₂-C₈ des Chinolin-Ringgerüsts gebunden sein kann;

X Stickstoff oder C-R₅ ist, wobei R₅ für Wasserstoff oder (C₁-C₆) Alkyl steht

n,m unabhängig voneinander eine ganze Zahl zwischen 0-3 bedeuten, mit der Maßgabe, dass im Falle n=0 X eine CR₅R₆-Gruppe, wobei R₅ und R₆

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen, bedeutet und an dem der C=Z-Gruppe benachbarten Stickstoff-Atom ein Wasserstoff-Atom oder eine (C₁-C₆)-Alkylgruppe substituiert ist,

- R₄ einen geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₂₀)-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-Alkylamino substituiert sein kann; einen (C₆-C₁₄)-Aryl-Rest, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest oder einen ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O und S enthaltenden (C₂-C₁₀)-Heteroaryl- oder (C₂-C₁₀)-Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der (C₆-C₁₄)-Aryl- oder (C₂-C₁₀)-Heteroaryl -Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C₁-C₂)-Alkylen-Gruppen, vorzugsweise eine Methylen-Gruppe verknüpft sein können, Benzoyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzoyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C₁-C₆)-alkyl substituiert ist, substituiert sein kann;
- sowie deren Struktur- und Stereoisomeren, insbesondere Tautomere, Diastereomere und Enantiomere, und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, insbesondere Säureadditionssalze.

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

26

2. Chinolin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n und m die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen und

5

R₄ einen geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₂₀)-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄) Alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-Alkylamino substituiert sein kann;

10

einen Phenylring oder einen Naphthylring, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigten (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₈)-Alkoxy, Carboxy, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigten (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigten (C₁-C₈)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzoyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigten (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigten (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigten (C₁-C₈)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzoyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄) Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigten Cyano-(C₁-C₈)-alkyl substituiert ist, substituiert sein können,

15

20

25

30

einen 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-Rest oder 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, Halogen, Nitro,

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

27

Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-Rest oder 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-Rest oder 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-Rest oder 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünfmal gleich oder verschieden mit Wasserstoff,

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

28

(C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-Rest 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalazinyl-Rest oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalazinyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden

mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoly-Rest oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoly-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoly-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, besonders bevorzugt 2-Methyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinoly- oder 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinoly-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinoly-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Puriny-Rest oder 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Puriny-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Puriny-Rest unsubstituiert

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

30

- oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;
- einen 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-PurinyI-Rest oder 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-PurinyI-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-PurinyI-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;
- einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-AcridinyI- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-AcridinyI-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-AcridinyI-Rest unsubstituiert oder ein- bis achtfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;
- einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-PhenanthridinyI- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-PhenanthridinyI-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und

der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis achtfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy, vorzugsweise Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Pyridyl-Rest, wobei der 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Pyridyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Pyridinyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Pyridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4- oder 5-Thienyl-Rest oder 2-, 3-, 4- oder 5-Thienyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4- oder 5-Thienyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

32

Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder
 10 zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 3-, 4-, oder 5-Isotiazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isotiazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isotiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder
 20 zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-
 25 alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl (C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen
 30 oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy,

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

33

Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

- 5 einen 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest oder 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;
- 15 einen 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest oder 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;
- 20 einen 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Pyrrolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Pyrrolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Pyrrolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

- 25 einen 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Pyrrolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Pyrrolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Pyrrolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

34

Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest oder 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest oder 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

30 einen 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest oder 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

35

Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest oder 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit

10 Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest oder 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit

20 Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

25 einen 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-

30

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

36

Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

- 5 einen 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;
- 10 einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann; bedeutet.
- 15 3. Chinolin-Derivate nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R₄ für Phenyl steht, welches unsubstituiert oder mit ein bis fünf gleich oder verschiedenen (C₁-C₆)-Alkoxygruppen substituiert ist, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C₁-C₂)-Alkylgruppen verknüpft sein können.
- 20
- 25
- 30

WO 02/08192

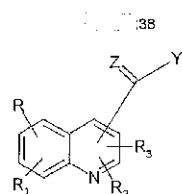
PCT/EP01/08261

37

4. Chinolin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R₄ für 3,5-Dimethoxyphenyl steht.
- 5 5. Chinolin-Derivate nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R₄ die vorstehend genannten Bedeutungen besitzt, R, R₁, R₂, R₃ jeweils für ein Wasserstoffatom stehen, Z für ein Sauerstoffatom und X für ein Stickstoffatom, P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also -CH₂-) stehen, m gleich Null ist und n für die ganze Zahl 2 steht.
- 10 6. Chinolin-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁, R₂, R₃ jeweils für ein Wasserstoffatom, Z für ein Sauerstoffatom, X für ein Stickstoffatom, P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also -CH₂-) stehen, m gleich Null ist, n für die ganze Zahl 2 steht und R₄ für einen 3,5-Dimethoxyphenyl-Rest steht.
- 15 7. Chinolin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Arzneimittel.
- 20 8. Verwendung der Chinolin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren in Säugetieren.
9. Verfahren zur Herstellung von Chinolin-Derivaten nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine Chinolincarbonsäure der allgemeinen Formel (2)
- 25

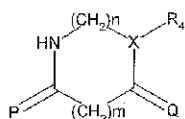
WO 02/08192

PCT/EP01/08261



Formel 2

, worin R, R₁, R₂, R₃ die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet und Y für eine Abgangsgruppe wie Halogen, Hydroxy, (C1-C6)-Alkoxy vorzugsweise Methoxy und Ethoxy, -O-Tosyl, -O-Mesyl oder Imidazolyl steht, mit einem Amin der allgemeinen Formel (3)



Formel 3

, worin R₄, X, P, Q, m und n die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, gegebenenfalls unter Verwendung von Verdünnungs- und Hilfsmitteln unter Bildung des gewünschten Chinolin-Derivate umgesetzt wird.

10. Verfahren zur Behandlung von Tumoren in Säugetieren, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Chinolin-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 6 dem Säugetier in einer für die Tumorbildung wirksamen Dosis verabreicht wird.

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

39

11. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, dass es als wirksamen Bestandteil mindestens ein Chinolin-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 6 gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfs-, Zusatz- und Trägerstoffen enthält.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/08261
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D215/50 A61K31/47 A61P35/00		
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 bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 12074 A (LUEDTKE GREGORY R ; DUGAR SUNDEEP (US); LIU DAVID Y (US); SCIOS INC) 9 March 2000 (2000-03-09) examples 36,50	1-3,7-11
X	US 5 804 588 A (MONTANA JOHN GARY ET AL) 8 September 1998 (1998-09-08) example 4	1-11
Y	WO 95 00497 A (MERCK & CO INC ; GRAHAM SAMUEL L (US); WILLIAMS THERESA M (US)) 5 January 1995 (1995-01-05) examples 15,19	1-11
Y	WO 98 00402 A (CHUNG SUN GAN ; LEE YOUNG HEE (KR); CHO EUI HWAN (KR); JOO JEONG HO) 8 January 1998 (1998-01-08) claims; examples	1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "B" earlier document but published on or after the international filing date "C" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is difficult to establish the publication date of another claim on or after: special reason (as specified) "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "F" later document published after the international filing date or priority date and not in conformity with the publication date cited to understand the principle or theory underlying the invention "G" 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 "H" 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 "I" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 October 2001		Date of mailing of the international search report 14/11/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box Patentamt 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 346-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 346-5070		Authorized officer Menegaki, F

Form PCT/ISA216 (second sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
		International Application No. EP 01/08261		
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0012074	A	09-03-2000	AU 5793699 A	21-03-2000
			EP 1107758 A2	20-06-2001
			WO 0012074 A2	09-03-2000
US 5804588	A	08-09-1998	AU 722472 B2	03-08-2000
			AU 2905897 A	09-12-1997
			AU 722662 B2	10-08-2000
			AU 2905997 A	09-12-1997
			BR 9709015 A	03-08-1999
			BR 9709105 A	03-08-1999
			CN 1219168 A	09-06-1999
			CN 1219131 A	09-06-1999
			CZ 9803651 A3	17-03-1999
			EP 0952832 A1	03-11-1999
			EP 0912519 A1	06-05-1999
			WO 9744036 A1	27-11-1997
			WO 9744322 A1	27-11-1997
			JP 2000510865 T	22-08-2000
			JP 2000510866 T	22-08-2000
			NO 985376 A	19-11-1998
			PL 329922 A1	26-04-1999
			SK 160598 A3	10-12-1999
			TR 9802385 T2	21-04-1999
			US 5834485 A	10-11-1998
WO 9500497	A	05-01-1995	AU 675145 B2	23-01-1997
			AU 7041294 A	17-01-1995
			CA 2165176 A1	05-01-1995
			EP 0703905 A1	03-04-1996
			JP 9500189 T	07-01-1997
			WO 9500497 A1	05-01-1995
			US 5736539 A	07-04-1998
WO 9800402	A	05-01-1998	ZA 9404326 A	14-12-1995
			KR 204320 B1	15-06-1999
			KR 204319 B1	15-06-1999
			KR 204318 B1	15-06-1999
			KR 197111 B1	15-06-1999
			AU 713171 B2	25-11-1999
			AU 3464297 A	21-01-1998
			BG 102286 A	31-08-1999
			BR 9706540 A	20-07-1999
			CA 2230960 A1	08-01-1998
			CN 1196724 A	21-10-1998
			CZ 9800593 A3	15-07-1998
			EP 0850222 A1	01-07-1998
			JP 3032503 B2	17-04-2000
			JP 11501680 T	09-02-1999
			WO 9800402 A1	08-01-1998
			NO 980856 A	27-04-1998
			NZ 329847 A	28-01-1999
			PL 325341 A1	20-07-1998
			RU 2146254 C1	10-03-2000
			SK 27598 A3	04-11-1998
			TR 9800371 T1	22-06-1998
			US 6028195 A	22-02-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) July 1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		PCT/EP 01/08261	
A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSOBJEKTES IPK 7 C07D215/50 A61K31/47 A61P35/00			
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK			
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfzeit (Klassifikationssystem und Klassifikationsgruppe) IPK 7 C07D			
Recherchierte ober nicht zum Mindestprüfzeit gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen			
Während der internationalen Recherche versuchte elektronische Recherche (Name der Datenbank und event. verwendete Suchbeispiele) EPO-Internal, CHEM ABS Data			
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN			
Kategorie*	Beschreibung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betreff kommenden	Betr. Anspruch Nr.	
X	WO 00 12074 A (LUEDTKE GREGORY R.; DUGAR SUNDEEP (US); LIU DAVID Y (US); SCIOS INC) 9. März 2000 (2000-03-09) Beispiele 36,50	1-3,7-11	
X	US 5 804 588 A (MONTANA JOHN GARY ET AL) 8. September 1998 (1998-09-08) Beispiel 4	1-11	
Y	WO 95 00497 A (MERCK & CO INC.; GRAHAM SAMUEL L (US); WILLIAMS THERESA M (US)) 5. Januar 1995 (1995-01-05) Beispiele 15,19	1-11	
Y	WO 98 00402 A (CHUNG SUN GAN; LEE YOUNG HEE (KR); CHO EUL HWAN (KR); JOO JEONG HO) 8. Januar 1998 (1998-01-08) Ansprüche; Beispiele	1-11	
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfälle			
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam angesehen ist *F* Breitere Dokument, das jedoch nicht nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *I* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch hinsichtlich eines anderen in diesem Bericht genannten Veröffentlichung beizubehalten, wenn sie vor dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Demonstration, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und die der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung beigetragen hat *V* Veröffentlichung, die eine besondere Bedeutung, die beanspruchte Erfindung oder die Erfindung selbst betrifft, nicht als neu oder auf erfindungsfähige Tätigkeit beruhend betrachtet werden *W* Veröffentlichung, die eine besondere Bedeutung, die beanspruchte Erfindung oder die Erfindung selbst betrifft, nicht als neu oder auf erfindungsfähige Tätigkeit beruhend betrachtet werden *X* Veröffentlichung, die eine besondere Bedeutung, die beanspruchte Erfindung oder die Erfindung selbst betrifft, nicht als neu oder auf erfindungsfähige Tätigkeit beruhend betrachtet werden			
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abschlußdatum des internationalen Recherchenberichts	
31. Oktober 2001		14/11/2001	
Name und Postanschrift der internationalen Recherchebehörde Europäisches Patentamt, P.O. Box 5019 München 2 NL - 2200 LA The Hague Tel. (+31-70) 340-2000, fax (+31-70) 340-2010 Fax: (+31-70) 340-2010		Benachteiligter: Benachteiligter Manegaki, F	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT				In reines Atomzeichen I ... JP 01/08261	
Im Recherchenbericht angeführtes Patentsdokument	Ursum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
WO 0012074	A	09-03-2000	AU 5793699 A EP 1107758 A2 WO 0012074 A2	21-03-2000 20-06-2001 09-03-2000	
US 5804588	A	08-09-1998	AU 722472 B2 AU 2905897 A AU 722662 B2 AU 2905997 A BR 9709015 A BR 9709105 A CN 1219168 A CN 1219131 A CZ 9803651 A3 EP 0952832 A1 EP 0912519 A1 WO 9744036 A1 WO 9744322 A1 JP 2000510865 T JP 2000510866 T NO 985376 A PL 329922 A1 SK 160598 A3 TR 9802385 T2 US 5834485 A	03-08-2000 09-12-1997 10-08-2000 09-12-1997 03-08-1999 03-08-1999 09-06-1999 09-06-1999 17-03-1999 03-11-1999 06-05-1999 27-11-1997 27-11-1997 22-08-2000 22-08-2000 19-11-1998 26-04-1999 10-12-1999 21-04-1999 10-11-1998	
WO 9500497	A	05-01-1995	AU 675145 B2 AU 7041294 A CA 2165176 A1 EP 0703905 A1 JP 9500109 T WO 9500497 A1 US 5736539 A ZA 9404326 A	23-01-1997 17-01-1995 05-01-1995 03-04-1996 07-01-1997 05-01-1995 07-04-1998 14-12-1995	
WO 9800402	A	08-01-1998	KR 204320 B1 KR 204319 B1 KR 204318 B1 KR 197111 B1 AU 713171 B2 AU 3464297 A BG 102286 A BR 9706540 A CA 2230960 A1 CN 1196724 A CZ 9800593 A3 EP 0850222 A1 JP 3032303 B2 JP 11501680 T WO 9800402 A1 NO 980856 A NZ 329847 A PL 325341 A1 RU 2146254 C1 SK 27598 A3 TR 9800371 T1 US 6028195 A	15-06-1999 15-06-1999 15-06-1999 15-06-1999 25-11-1999 21-01-1998 31-08-1999 20-07-1999 08-01-1998 21-10-1998 15-07-1998 01-07-1998 17-04-2000 09-02-1999 08-01-1998 27-04-1998 28-01-1999 20-07-1998 10-09-2000 04-11-1998 22-06-1998 22-02-2000	

Formblatt PCT/ISA210 (Anhang I) Stand März 1999

フロントページの続き

(74)代理人 230100044

弁護士 ラインハルト・アインゼル

(72)発明者 ペーター エーミヒ

ドイツ連邦共和国 ブルッフケーベル ルートヴィヒ - エアハルト - シュトラーセ 2 2

(72)発明者 エックハルト ギュンター

ドイツ連邦共和国 マイントール ヴィンゲルトシュトラーセ 1 7 6

(72)発明者 ユルゲン シュミット

ドイツ連邦共和国 ウールディングゲン - ミュールホーフエン アム ロッガースベルク 2 0

(72)発明者 ベルント ニッケル

ドイツ連邦共和国 ミュールタール アレーシュトラーセ 3 5

(72)発明者 ベルンハルト クッチャー

ドイツ連邦共和国 マイントール シュトレーゼマンシュトラーセ 9

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC50 GA07 GA12 MA01 MA02 MA03

MA04 MA05 NA14 ZB26