

(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 1

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

テーマコード(参考)

4 C086

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) 國際出願番号 PCT/EP2001/008261
(87) 國際公開番号 WO2002/008192
(87) 國際公開日 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) 優先権主張國 ドイツ(DE)
(81) 指定國 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
ツエンタリス 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
シュトラーセ 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

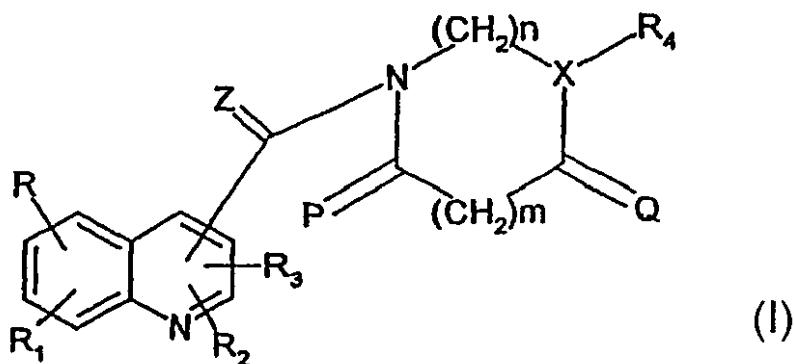
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規のヘテロアリー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】



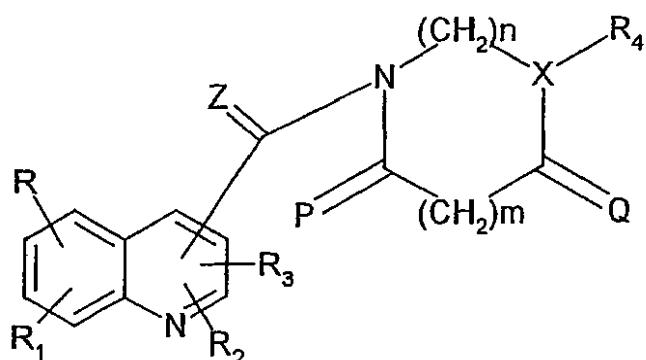
の新規のヘテロアリール誘導体、その製造および医薬として、特に腫瘍を治療するための使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 1

【化 1】



10

式 1

[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、

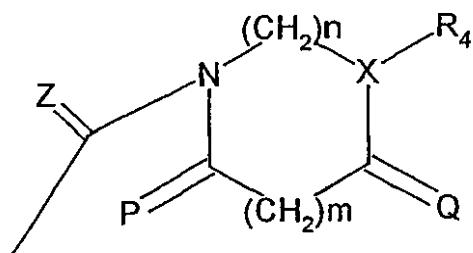
20

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 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ に結合していてもよく、
X は窒素または $\text{C} - \text{R}_5$ であり、その際、 R_5 は水素または ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - 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 $\text{C} - \text{R}_5$
 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 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) -
アルキルを表し、かつ該基において $\text{C} = \text{Z}$ 基に隣接する窒素原子、水素原子または (C_1
~ 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 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$) - 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、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) -
アルコキシカルボニルアミノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルコキシ、アミノ、モノ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) -
アルキルアミノまたはジ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルキルアミノにより置換されていて
もよく、($\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$) - アリール基、($\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$) - アリール - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) -
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
($\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$) - ヘテロアリール - もしくは ($\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$) - ヘテロアリール -
($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルキル基を表し、その際、($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - 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 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - 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 ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$) - アリ
ール - もしくは ($\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$) - 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 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキ
ル、($\text{C}_3 \sim \text{C}_7$) - シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルコキシ
カルボニルアミノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルコキシ、カルボキシ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - 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 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - 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 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - 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 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_2$) - 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 - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルキルアミノ、ジ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - 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 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - アルキル、($\text{C}_3 \sim \text{C}_7$) - シクロアルキ
ル、カルボキシ、直鎖状もしくは分枝鎖状の ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - 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 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) - 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 -
($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルキルアミノ、ジ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - 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 - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - 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。

【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る炭素原子において、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

るか、または1回～数回、同じくもしくは異なって(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、同じく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、同じくもしくは異なって(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、同じく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、同じく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-、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、同じく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、同じくもしくは異なって(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-、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、同じく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、同じくもしくは異なって(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

10

20

30

40

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、もしくは異なる(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、もしくは異なる水素、(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、もしくは異なる(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、もしくは異なる水素、(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、もしくは異なる(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、もしくは異なる水素、(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、もしくは異なる(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、

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 - 、 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 - (C₁ ~ C₄) - 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 - 、 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、(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 - 、 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 - (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 - 、 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(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、(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 - 、 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、

10

20

30

40

50

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、もしくは異なるて水素、(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、もしくは異なるて(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、もしくは異なるて水素、(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、もしくは異なるて(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、もしくは異なるて水素、(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、もしくは異なるて水素、(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、もしくは異なるて(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 - (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 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

10

20

30

40

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、(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 ~ 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、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(C₁ ~ C₆) - 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(C₁ ~ C₂) - 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、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】

R₄が前記のものを表し、R、R₁、R₂、R₃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-C H₂-)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、R₁、R₂、R₃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 - C H₂ - ）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。

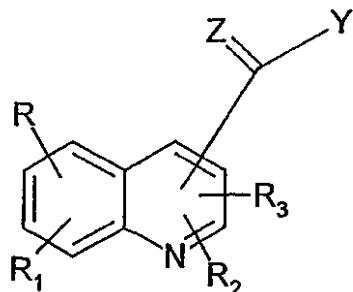
【請求項 8】

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）

【化 3】



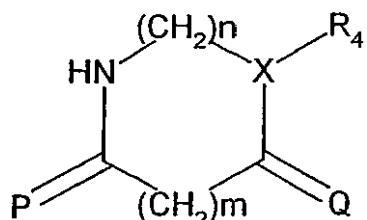
式 2

10

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 - トシリル、- O - メシリ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】



30

式 3

40

[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。

【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疗方法。

【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

【0001】

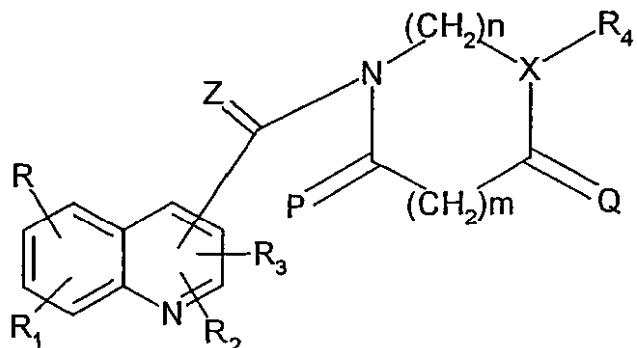
本発明は一般式1の新規のヘテロアリール誘導体、その製造および医薬として、特に腫瘍を治療するための使用に関する。

【0002】

本発明の実施態様により、一般式1

【0003】

【化5】



式 1

10

20

【0004】

[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 - プロピオカルボニルにより、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

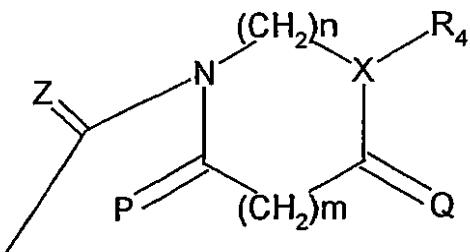
30

40

【0005】

50

【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 CR_5R_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 ~ 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、もしくは異なる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

20

30

40

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、エンポン酸、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、シクロヘキシリルアミン、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、式中で、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る炭素原子において、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

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～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 - (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～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、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 - 、 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 - (C₁ ~ C₄) - 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 - 、 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、(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 - 、 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 - (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 - 、 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(C₁ ~ C₆) - 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 - 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

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； 10

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； 20

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； 30

1-もしくは5 - [1H] - テトラゾリル基または1-もしくは5 - [1H] 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 - [1H] - 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； 40

2-もしくは5 - [2H] - テトラゾリル基または2-もしくは5 - [2H] - 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 50

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

$\sim C_6$) - 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、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 ~ 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。10

【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つの水素原子(つまり-CH₂-)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。20

【0014】

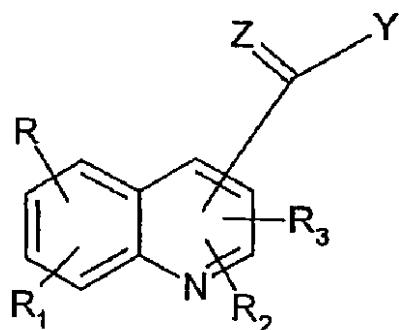
もう1つの実施態様によれば、R、 R_1 、 R_2 、 R_3 がそのつど水素原子、Zが酸素原子、Xが窒素原子、PおよびQがそのつど2つの水素原子(つまり-CH₂-)を表し、かつmが0であり、かつnが整数2を表し、かつ R_4 が3,5-ジメトキシフェニルを表すことを特徴とする、一般式(1)のキノリン誘導体が提供される。

【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-トシリル、-O-メシリ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】

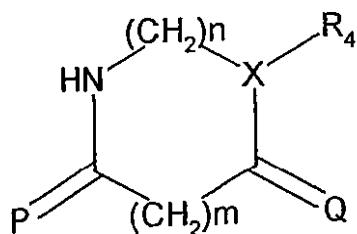
10

20

30

40

50



式 3

10

【0019】

[式中、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、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：

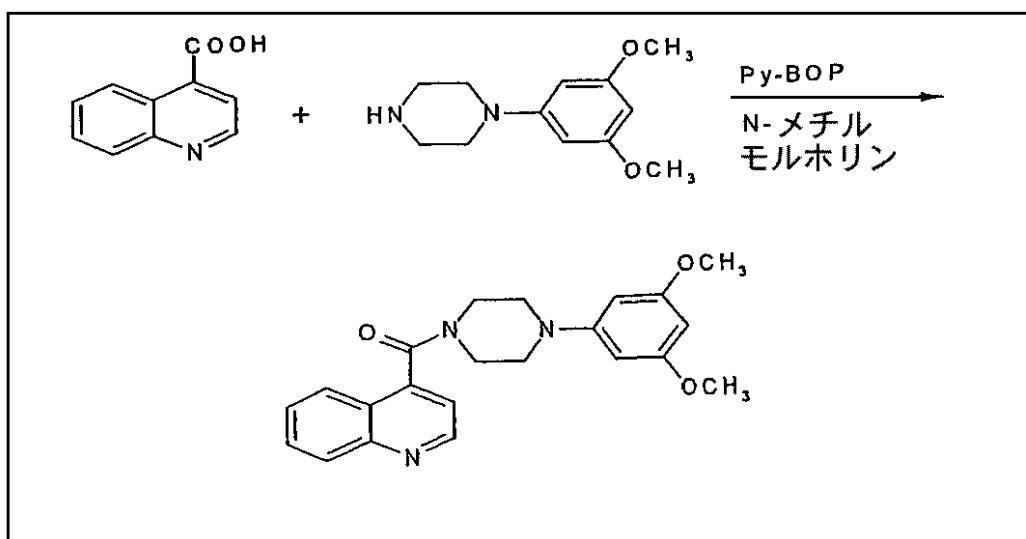
一般式1の化合物は次の図式1に従って得られる：

【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、バッカル(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、液状またはエー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。

【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：

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2g(11.5ミリモル)をDMF80ml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1.74g(17.2ミリモル)、次いでDMF25ml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)8.95g(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2.56g(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(90:10:1V/V/V)の適用下に精製した。

【0029】

収率：3.4g(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グ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。

【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(3.16μg/mlで18%の阻害、従って記載は>3.16)。

【0032】

【表1】

10

20

30

40

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 [μg/ml]				
		MG	SKOV-3	L1210	KB/HeLa	MCF7
D-43411		429	<0.0003	<0.0003	<0.0003	>3.16

【 0 0 3 3 】

10

20

2 . 方法

細胞のデヒドログナーゼ活性に関する X T T 試験

接着成長する腫瘍細胞系 H e L a / K B 、 S K O V - 3 および M C F 7 ならびに懸濁液中で成長する L 1 2 1 0 白血病細胞系を、標準条件下でガス処理培養器中、 3 7 ° C O ₂

5 % および空気湿度 9 5 % で培養した。試験日 1 日目に接着細胞をトリプシン / E D T A 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 R P M I 培地中に相応する細胞数で再懸濁させ、かつ 9 6 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夜、ガス処理培養器中で培養した。試験物質を D M S O 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 4 5 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

30

【 0 0 3 4 】

X T T アッセイのために X T T (ナトリウム - 3 - [1 - (フエニルアミノカルボニル) - 3 , 4 - テトラゾリウム] - ピス (4 - メトキシ - 6 - ニトロ) ベンゼンスルホン酸) 1 m g / m l を R P M I - 1 6 4 0 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 (P B S) 中、 P M S (N - メチルジベンゾピラジンメチルスルフェート) 0 . 3 8 3 m g / m l の溶液を製造した。試験日 4 日目に、試験物質とともに 4 5 時間培養した細胞プレート上に X T T - P M S 混合物 7 5 μ l / ウェルをピペットで添加した。使用の直前にここへ X T T 溶液を P M S 溶液とともに 5 0 : 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 (O D _{490 n m}) を測定した。

40

【 0 0 3 5 】

測定された O D _{490 n m} 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。

【 0 0 3 6 】

例 I

作用物質 5 0 m g を含有する錠剤

組成 :

(1) 作用物質	5 0 . 0 m g
(2) 乳糖	9 8 . 0 m g

50

(3) トウモロコシデンプン	50.0 mg
(4) ポリビニルピロリドン	15.0 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
合計：	215.0 mg

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。

【0037】

例 II

作用物質 50 mg を含有するカプセル

10

組成：

(1) 作用物質	50.0 mg
(2) 乾燥トウモロコシデンプン	58.0 mg
(3) 乳糖粉末	50.0 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
合計：	160.0 mg

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

【国際公開パンフレット】

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Januar 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/08192 A1

(51) Internationale Patentklassifikation*: C07D 215/50.
A61K 31/47, A61P 35/00

An Rögerberg 20, 88690 Uhldingen-Mühlhofen (DE);
NICKEL, Bernd; Alleestrasse 35, 64367 Mühlthal (DE);
KUTSCHER, Bernhard; Stremannstrasse 9, 63477
Münster (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/I-P01/08261

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. Juli 2001 (18.07.2001)

(61) Bestimmungstaaten (national): AT, BG, BR, BY, CN,
CO, CZ, DE, 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.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(64) Bestimmungstaaten (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).

(30) Angaben zur Priorität:
100 351 028.0 21. Juli 2000 (21.07.2000) DE

(31) Veröffentlichung:
— mit internationalem Recherchebericht

(71) Anmelder: ZENTARIS AG [DE/DE], Weismüllerstrasse
45, 60314 Frankfurt (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen

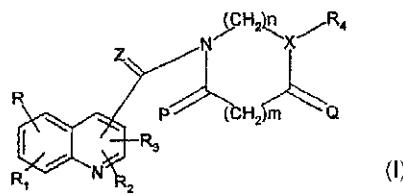
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Titel: NOVEL HETEROARYL DERIVATIVES AND THE USE THEREOF AS PHARMACEUTICALS

(54) Bezeichnung: NEUE HETEROARYL DERivate UND DIHREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



WO 02/08192 A1



(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.

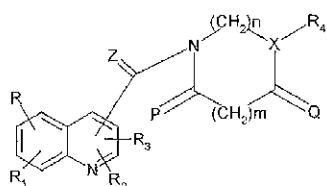
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Heteroaryl Derivate der allgemeinen Formel (I), deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Tumoren.

Neue Heteroaryl-Derivate und deren Verwendung als Arzneimittel

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

Gemäß einem Aspekt der Erfindung werden neue Chinolin-Derivate gemäß der
 allgemeinen Formel 1

10



Formel 1

worin

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

WO 02/08192

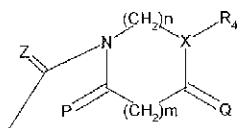
PCT/EP01/08261

2

Carboxy-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₁-C₈)-Alkoxy carbonyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, vorzugsweise Allyl, (C₂-C₈)-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)-Alkoxy carbonyl, vorzugsweise tert.-Butoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, 10 Benzoyloxy, 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 15 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

20



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

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

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, Heteraryl, 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, Benzyloxy, 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, 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.

So lassen sich beispielsweise die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der
10 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 Päsen oder durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder unter Verwendung einer optisch aktiven Säure
15 oder Base oder durch Derivatisierung mit einem optisch aktiven Reagenz, wie beispielsweise einem optisch aktiven Alkohol, und anschließender Abspaltung des Restes erfolgen.

Des weiteren können die erfindungsgemäßen Chinolin-Derivate der allgemeinen
20 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,
25 Melonsäure, 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, gewünschtestenfalls in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen,
30 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.

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)-Alkylamino substituiert sein kann;
- 10 einen Pheny-Rest oder einen Naphthyl-Rest, die jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Halogen, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxykarbonyl, 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, Benzylxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, 15 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)-Alkoxykarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzylxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄) Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem 20 Cyano-(C₁-C₆)-alkyl substituiert ist, substituiert sein können,
- 25 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-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, 30

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

6

- Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl amino 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 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 carbonyl amino 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 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 carbonyl amino 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-, 3-, 5-, oder 6-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 fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff,
- 20
- 25
- 30

WO 02/08192

PCT/EP01/08261

7

- mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Aloxycarbonyl, (C₁-C₆)-Aloxycarbonylamino 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-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-Rest oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-(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-Chinolyl-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)-Aloxycarbonyl, (C₁-C₆)-Aloxycarbonylamino 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-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl- oder 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-(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-Isochinolyl-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)-Aloxycarbonyl, (C₁-C₆)-Aloxycarbonylamino 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-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl- oder 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-(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-Isochinolyl-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)-Aloxycarbonyl, (C₁-C₆)-Aloxycarbonylamino 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 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyl-Rest oder 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyl-(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]-Purinyl-Rest unsubstituiert
- 25
- 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 carbonyl amino 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-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyl-Rest oder 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyl-(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]-Purinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl amino 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-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl-(C₁-C₄)-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-Acridinyl-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 carbonyl amino 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-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-(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

20 einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl-(C₁-C₄)-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-Acridinyl-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 carbonyl amino 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-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-(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

30 einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-(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

10

- 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 carbonyl amino 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-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 carbonyl amino 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-(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 carbonyl amino 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)-Alkoxy carbonyl amino-

Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;

- 5 einen 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-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, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 10 15 einen 3-, 4-, oder 5-Iothiazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Iothiazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Iothiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 20 25 einen 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl (C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-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, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy,
- 30

12

Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl amino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;

- 5 einen 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest oder 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-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, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxyl, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl amino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 10 15 einen 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest oder 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-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, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxyl, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl amino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 20 25 einen 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-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, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxyl, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_6)-
- 30

- Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 5 einen 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest oder 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C_1 - C_6)-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 (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 10 15 einen 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest oder 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-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, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 20 25 30 einen 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest oder 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit

- Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 5 einen 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest oder 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 10 einen 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest oder 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C_1 - C_6)-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, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 15 einen 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-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, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-
- 20
- 25
- 30

15

Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;

- 5 einen 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-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, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl amino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 10 15 einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-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, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl amino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann; bedeutet,
- 20 25 sowie die Isomeren, insbesondere Tautomere, Diastereomere und Enantiomere, und den pharmazeutisch verträglichen Salzen, insbesondere Säureadditionssalze, davon.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Chinolin-Derivate gemäß der 30 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

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

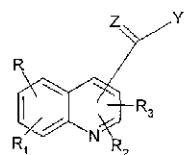
- Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Chinolin-Derivate gemäß der 5 allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R₄ für 3,5-Dimethoxyphenyl steht.

- Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Chinolin-Derivate gemäß der 10 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.

- 15 Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Chinolin-Derivate gemäß der 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

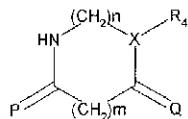


Formel 2

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)

5



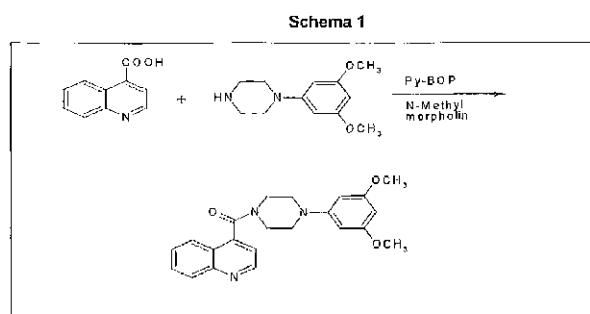
Formel 3

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.

15

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

20



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 Tumorbehandlung 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 Tumorbehandlung bereitgestellt, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass sie als wirksamer 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 feste, halbfeste, flüssige oder Aerosol-Zubereitungen handeln. Geeignete feste Zubereitungen sind beispielsweise Kapseln, Pulver, Granulate, Tabletten. Geeignete halbfeste Zubereitungen sind

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-chinolyl-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 Brustaden-

-1-

20

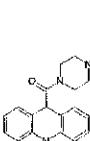
karzinomlinie MCF7 (ATCC HTB22) und die ovariale Adenokarzinomlinie SKOV-3 (ATCC HTB77). Es handelt sich hierbei um sehr gut charakterisierte, etablierte Zelllinien, die von ATCC erhalten und in Kultur genommen wurden.

- 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 langsamem 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-Nr.	Struktur	MTT-Assay (µg/ml)				
		SKOV-3	L1210	KB/Hep2	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 Leukämielinie wurden unter Standardbedingungen im Begeißungsbrutschrank bei 37°C, 5% CO₂ und 95% Luftfeuchtigkeit kultiviert.

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 Dibenzopyrazine Methylsulfat) Lösung in Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) hergestellt. Am

- 15 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_{450nm}) bestimmt.

- 20 Mittels der bestimmten OD_{450nm} 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

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 geprägt.

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

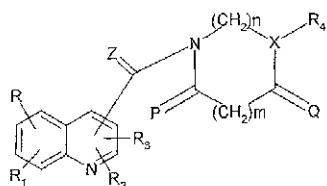
15 **Herstellung:**

(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.

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 Benzyloxy oder Phenylethoxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, (C₁-C₈)-Alkoxy carbonyl-amino, (C₁-C₈)-Alkoxy carbonyl-amino-(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-C₈)-Alkenyl, vorzugsweise Allyl, (C₂-C₈)-Alkinyl, 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

15

20

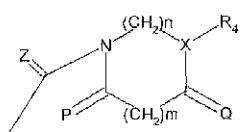
25

24

oder verzweigtem (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl, Carboxy, geradketigem oder verzweigtem (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, vorzugsweise tert.-Butoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradketigem oder verzweigtem (C_1 - C_6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzoyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_4)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_4)-Alkylamino, Cyano, geradketigem oder verzweigtem Cyano-(C_1 - C_6)-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

15



an den C-Atomen C₂-C₆ des Chinolin-Ringgerüstes gebunden sein kann;

20

- X Stickstoff oder C-R₅ ist, wobei R₅ für Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-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

25

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl stehen, bedeutet und an dem der C=Z-Gruppe benachbarten Stickstoff-Atom ein Wasserstoff-Atom oder eine (C_1 - C_6)-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,
5 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)-Heterocarbonyl-(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,
15 (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
20 Methylen-Gruppe verknüpft sein können, Benzyloxy, 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, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C₁-C₆)-alkyl
25 substituiert ist, substituiert sein kann;
sowie deren Struktur- und Stereoisomeren, insbesondere Tautomere,
Diastereomere und Enantiomere, und deren pharmazeutisch verträglichen
Salzen, insbesondere Säureadditionssalze.

:

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,

10

Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄) Alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-Alkylamino substituiert sein kann;

15

einen Phenylring oder einen Naphthyling, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₂)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, 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, Benzyloxy, 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)-Alkoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkoxy, vorzugsweise

20

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

25

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-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro,

30

- Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl amino 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 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)-Alkoxycarbonyl amino 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-, 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)-Alkoxycarbonyl amino 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 2-, 3-, 5-, oder 6-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 fünfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff,
- 25 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 fünfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff,
- 30 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 fünfach 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 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)-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-, 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)-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;
- 20 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)-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 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)-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;
- 30 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)-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;

- 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;
- 5 einen 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-Rest oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-(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-Chinolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Methyi, besonders bevorzugt 2-Methyl, 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-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl- oder 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-(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-Isochinolyl-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;
- 15 einen 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Indolyl- oder 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Indolyl-(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-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;
- 20 einen 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Quinolyl- oder 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Quinolyl-(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-Quinolyl-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;
- 25 einen 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyl-Rest oder 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyl-(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]-Purinyl-Rest unsubstituiert
- 30

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 carbonyl amino 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-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyl-Rest oder 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyl-(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]-Purinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl amino 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-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl-(C₁-C₄)-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-Acridinyl-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 carbonyl amino 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-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-(C₁-C₄)-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
- 20 einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl-(C₁-C₄)-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-Acridinyl-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 carbonyl amino 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-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-(C₁-C₄)-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
- 30 einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-(C₁-C₄)-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)-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 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)-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-, 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)-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;
- 20 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)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino oder ein-
- 25
- 30

- Alkoxy carbonyl amino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 5 einen 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-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, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen,
- 10 Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl amino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 15 15 einen 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-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, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen,
- 20 Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl amino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 25 25 einen 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl (C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-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, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy,

- Carboxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxy carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1-C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6-C_{10})-Aryl, oder (C_6-C_{10})-Aryl-(C_1-C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 5 einen 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest oder 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-(C_1-C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1-C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1-C_6)-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, (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1-C_6)-Alkylamino, Di-(C_1-C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxy carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1-C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6-C_{10})-Aryl, oder (C_6-C_{10})-Aryl-(C_1-C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 10 15 einen 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest oder 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-(C_1-C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1-C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1-C_6)-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, (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1-C_6)-Alkylamino, Di-(C_1-C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxy carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1-C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6-C_{10})-Aryl, oder (C_6-C_{10})-Aryl-(C_1-C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 20 25 einen 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-(C_1-C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1-C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1-C_6)-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, (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1-C_6)-Alkylamino, Di-(C_1-C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-
- 30

Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;

- 5 ; einen 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest oder 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C_1 - C_6)-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 (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 10 15 einen 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest oder 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-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, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 20 25 30 einen 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest oder 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit

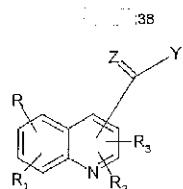
- Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 5 einen 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest oder 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl amino oder ein- oder mehrfach mit
- 10 Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 15 einen 2-, 4-, oder 6-[1,3,5]-Triazinyl-Rest oder 2-, 4-, oder 6-[1,3,5]-Triazinyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C_1 - C_6)-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, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl amino oder ein- oder mehrfach mit
- 20 Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder (C_6 - C_{10})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 25 einen 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-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, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl amino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-

- 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 carbonyl amino 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
- 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 amino 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,
- 20
- 25
3. Chinolin-Derivate nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n und m die vorschriftend 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)-Alkylen-Gruppen verknüpft sein können.
- 30

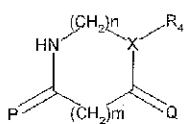
4. Chinolin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R₄ für 3,5-Dimethoxyphenyl steht.
5. Chinolin-Derivate nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R₄ die vorstehend 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 Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren in Säugetieren.
- 25 9. Verfahren zur Herstellung von Chinolin-Derivaten nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine Chinolincarbonsäure der allgemeinen Formel (2)

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 Tumorbehandlung wirksamen Dosis verabreicht wird.

20

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 cancellation symbol) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) 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 (LIEDTKE 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 section 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 raise doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another cited document or other special reason (as specified)		
D document referring to an oral disclosure, test, exhibition or other means		
E document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed		
F document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but which illustrates the principle or theory underlying the invention		
G document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step if it is obvious from the document or from the document in combination with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
H document member of the same patent family		
Date of the receipt (copy) of the International search	Date of mailing of the International search report	
31 October 2001	14/11/2001	
Name and mailing address at the EPO European Patent Office, P.B. 5016 Patentskan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epnl Fax. (+31-70) 340-9616	Authorized officer Menegaki, F	

Form PCT/ISA/16 (second front) (July 1996)

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 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 2000510865 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 05-01-1998	KR 204320 B1 KR 204319 B1 KR 204318 B1 KR 197111 B1 AU 713171 B2 AU 3464297 A BG 102286 A BR 9706549 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 10-03-2000 04-11-1998 22-06-1998 22-02-2000

Form PCT/A2001/010 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		R. Sonales Anmeldzahlen I.U./EP 01/08261
A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGERÄNTSTDES IPK 7 C07D215/50 A61K31/47 A61P35/00		
Nach der internationalen Patentsklassifizierung (IPN) oder nach der nationalen Klasse/Kennziffer und der PK		
B. RECHERCHERTE GEBIETE Recherchebericht Mindestprojekt (Oberklassifikationssektion und Klasse/Sektionsgruppe): IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprojekt gehörende Veröffentlichungen, sowie diese unter die recherchierten Gebiete fallen:		
Während der internationale Recherche verwendete elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe): EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGEGEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bereichsnummern der Veröffentlichung, wenn erforderlich unter Angabe der in Bereich kommenden Seite	Ver. 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 THERESE M (US)) 5. Januar 1995 (1995-01-05) Beispiele 15,19	1-II
Y	WO 98 00402 A (CHUNG SUN GAN ; LEE YOUNG HEE (KR); CHO EUI 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 Patentfamilie
<p>* Einzelheiten über das vorliegende Veröffentlichung: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert. "B" Veröffentlichung, die den technischen Fortschritt in einem Bereich erläutert. "C" Patentdokument, das jedoch weiteren oder nach dem Inhaltseinheiten Ansatzdokument veröffentlicht worden ist.</p> <p>"D" Veröffentlichung, die gezielt auf einen Praktiker gerichtet und die Praktiker mit dem neuesten Stand der Technik in einem Bereich vertraut machen soll oder die als einen anderen besonderen Grund eingesetzt ist (wie Veröffentlichung, die sich auf eine einzelne Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezügt).</p> <p>"E" Veröffentlichung, die sich auf eine einzelne Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezügt.</p> <p>"F" Veröffentlichung, die nicht im Rahmen einer Veröffentlichung veröffentlicht wurde, sondern in einer anderen Form (z.B. als Veröffentlichung eines anderen Veröffentlichers, die keinen Kontakt zu der Veröffentlichung gezeigt hat und diese Veröffentlichung für einen Praktiker uninteressant ist).</p> <p>"G" Veröffentlichung, die Mitglied einer Patentfamilie ist.</p>		
Datum des Abschlußes der internationale Recherche	Abschlußdatum des Internationalen Recherchenberichts	
31. Oktober 2001	14/11/2001	
Name und Postanschrift der Internationalen Rechercheabteilung Europäisches Patentamt, P.O. 8810 Potsdam 2 NL - 2280 HV Utrecht Tel: (+31-70) 340-3046, (+31-70) 340-3045 Fax: (+31-70) 340-3045	Bewilligter Bedarsteller Menagaki, F	

Formular PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Ari 1999)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT			
		in nachstehenden J... EP 01/08261	
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mit Kodier(?) 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 722562 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 EP 9744036 A1 WO 9744322 A1 JP 2000510866 T JP 2000510866 T NO 985376 A PL 329922 A1 SK 160596 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 328847 A PL 326341 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 10-03-2000 04-11-1998 22-06-1998 22-02-2000

Formblatt PCT/BK2/10 (Anhang I) aus der Patentschrift 1992

フロントページの続き

(74)代理人 230100044

弁護士 ラインハルト・AINZEL

(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 22

(72)発明者 エックハルト ギュンター

ドイツ連邦共和国 マインタール ヴィングルトシュトラーセ 176

(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ен - ミュールホーフェン アム ロッガースベルク 20

(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 35

(72)発明者 ベルンハルト クッチャー

ドイツ連邦共和国 マインタール 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