

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.07.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.07.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/10035928**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 5/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2001/008261**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/008192**

(21) Číslo dokumentu:

2003-415

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 215/50
A 61 K 31/47
A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

ZENTARIS AG, Frankfurt, DE

(72) Původce:

Emig Peter, Bruchköbel, DE
Günther Eckhard, Maintal, DE
Schmidt Jürgen, Uhldingen-Mühlhofen, DE
Nickel Bernd, Mühlthal, DE
Kutscher Bernhard, Maintal, DE

(74) Zástupce:

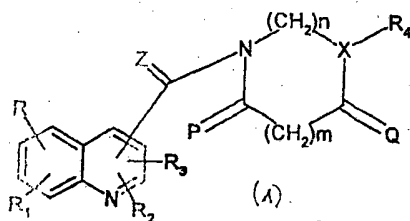
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové heteroarylové deriváty a jejich použití
jako léčiv**

(57) Anotace:

Řešení se týká nových heteroarylových derivátů obecného vzorce 1, jejich výroby a použití jako léčiv, zvláště k léčení nádorů.



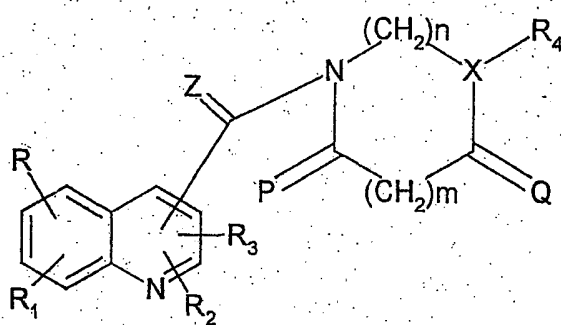
Nové heteroarylové deriváty a jejich použití jako léčiv

Oblast techniky

Vynález se týká nových heteroarylových derivátů obecného vzorce 1, jejich výroby a použití jako léčiv, zvláště k léčení nádorů.

Podstata vynálezu

Podle jednoho aspektu vynálezu se připravily nové chinolinové deriváty obecného vzorce 1



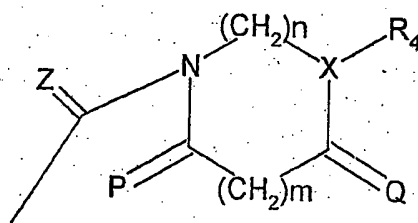
(1),

ve kterém

R , R_1 , R_2 , R_3 mohou být navázány libovolně na C_2 až C_8 atomy uhlíku chinolinu, jsou stejné nebo rozdílné a nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, přímý nebo rozvětvený (C_1-C_8) alkyl, (C_3-C_7) cykloalkyl, přímý nebo rozvětvený (C_1-C_8) alkylkarbonyl, s výhodou acetyl, přímou nebo rozvětvenou (C_1-C_8) alkoxy skupinu, atom halogenu, aryl (C_1-C_8) alkoxy skupinu, s výhodou benzyloxy nebo fenylethoxy skupinu, nitro, amino, mono (C_1-C_4) alkylamino skupinu, di (C_1-C_4) alkylaminoskupinu, (C_1-C_8) alkoxykarbonylaminoskupinu, (C_1-C_6) alkoxykarbonylamino (C_1-C_8) alkyl, kyano, přímý nebo rozvětvený kyano (C_1-C_6) alkyl, karboxy, (C_1-C_8) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethylskupinu, karboxy (C_1-C_8) alkyl nebo (C_1-C_8) alkoxykarbonyl (C_1-C_6) alkyl,

(C₂-C₆)alkenyl, s výhodou allyl, (C₂-C₆)alkinyl, s výhodou ethinyl nebo propargyl, přímý nebo rozvětvený kyano(C₁-C₆)alkyl, s výhodou kyanomethyl, aryl, kde arylový zbytek je nesubstituovaný nebo může být substituován jednou nebo více stejnými nebo různými skupinami jako atom halogenu, přímý nebo rozvětvený (C₁-C₈)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, karboxy, přímý nebo rozvětvený (C₁-C₈)alkoxykarbonyl, s výhodou *terc*-butoxykarbonyl, trifluormethyl, hydroxy, přímý nebo rozvětvený (C₁-C₈)alkoxyl, s výhodou methoxy nebo ethoxy, benzyloxy, nitro, amino, mono(C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, kyano, přímý nebo rozvětvený kyano(C₁-C₆)alkyl, přičemž dodatečně R a R₁ nebo R₂ a R₃ mohou tvořit kondenzovaný aromatický šestičlenný kruh s chinolinovým kruhem za vzniku akridinového kruhu, který může být opět substituován zbytky R, R₁, R₂ a R₃ na libovolném atomu uhlíku kruhového systému, přičemž zbytky R, R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam;

Z je atom kyslíku nebo síry, kde chinolinový heterocyklus je substituován zbytkem



který může být navázán ke struktuře chinolinového kruhu na uhlíku 2 až 8;

P, Q nezávisle na sobě znamenají kyslík nebo každý dva atomy vodíku (tedy -CH₂-);

X je atom dusíku nebo C-R₅, kde R₅ znamená vodík nebo (C₁-C₆)alkyl

n , m nezávisle na sobě znamenají celé číslo v rozmezí 0 až 3, s tím, že když $n=0$ X znamená skupinu CR_5R_6 , kde R_5 a R_6 nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo (C_1-C_6) alkyl, a dusíkový atom sousedící s $C=Z$ -skupinou je substituován atomem vodíku nebo skupinou (C_1-C_6) alkyl,

R_4 je přímý nebo rozvětvený (C_1-C_{20}) alkylový zbytek, který je nasycený nebo může být nenasycený s jednou až třemi dvojnými a/nebo trojnými vazbami a který je nesubstituovaný nebo může být substituován libovolně na stejném nebo různém atomu uhlíku jednou, dvěma nebo více skupinami zvolenými ze souboru zahrnující aryl, heteroaryl, atom halogenu, kyano, (C_1-C_6) alkoxykarbonylamino, (C_1-C_6) alkoxy, amino, mono (C_1-C_4) alkylamino nebo di (C_1-C_4) alkylamino; (C_6-C_{14}) arylový zbytek, (C_6-C_{14}) aryl (C_1-C_4) alkylový zbytek nebo (C_2-C_{10}) heteroarylový zbytek nebo (C_2-C_{10}) heteroaryl (C_1-C_4) alkylový zbytek, kde heteroarylové skupiny obsahují jeden nebo více heteroatomů zvolených ze skupiny atom dusíku, atom síry nebo atom kyslíku, a kde (C_1-C_4) alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo více stejnými nebo různými skupinami (C_1-C_6) alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy ($=O$) a (C_6-C_{14}) arylový zbytek nebo (C_2-C_{10}) heteroarylový zbytek nesubstituovaný nebo může být substituován jednou nebo více stejnými nebo různými skupinami jako přímý nebo rozvětvený (C_1-C_8) alkyl, (C_3-C_7) cykloalkyl, halogen, kyano, (C_1-C_6) alkoxykarbonylamino, (C_1-C_6) alkoxy, karboxy, (C_1-C_8) alkoxykarbonyl, přímý nebo rozvětvený (C_1-C_6) alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, hydroxy, přímý nebo rozvětvený (C_1-C_8) alkoxy, s výhodou methoxy nebo ethoxy, kde sousední kyslíkové atomy mohou být spojeny také (C_1-C_2) alkylenovou skupinou, s výhodou methylenovou skupinou, benzyloxy,

nitro, amino, mono(C_1-C_4)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, aryl, který je nesubstituovaný nebo ze své strany substituovaný jednou nebo více stejnými nebo různými skupinami jako (C_1-C_8)alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, (C_3-C_7)cykloalkyl, karboxy, (C_1-C_8)alkoxykarbonyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, trifluormethyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy s přímým nebo rozvětveným řetězcem, s výhodou methoxy nebo ethoxy, benzyloxy, nitro, amino, mono(C_1-C_4)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, kyano, kyano(C_1-C_6)alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem;

jakož i jeho strukturní isomery a stereoisomery, zvláště tautomery, diastereomery a enantiomery, a jeho farmaceuticky přijatelné soli, zvláště adiční soli s kyselinami.

Tak lze například sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce (1), které mají jedno nebo více chirálních center a které vystupují jak racemáty, dělit o sobě známými metodami na jejich optické isomery, tedy enantiomery nebo diastereomery. Dělení lze provádět sloupcovým dělením na chirálních pásech nebo krystalizací z opticky aktivního roztoku nebo za použití opticky aktivní kyseliny nebo báze nebo derivatizací s opticky aktivním činidlem, jako například s opticky aktivním alkoholem a následným odštěpením zbytku.

Dále lze chinolinové deriváty obecného vzorce (1) podle vynálezu převádět na jejich soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, zvláště pro farmaceutické použití na jejich fyziologicky přijatelné soli. Jako kyseliny přicházejí zde v úvahu například kyselina solná, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina mléčná,

kyselina citronová, kyselina octová, kyselina vinná, kyselina jablečná, kyselina embonová, kyselina malonová, kyselina trifluorooctová nebo kyselina maleinová.

Kromě toho se dají převést podle vynálezu sloučeniny obecného vzorce (1), jestliže tyto obsahují dostatečně kyselé skupiny jako karboxylovou skupinu, na požadované soli s anorganickými nebo organickými bázemi, zvláště pro farmaceutické použití na jejich fyziologicky přijatelné soli. Jako báze přicházejí v úvahu například hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápennatý, lysin, cyklohexylamin, athanolamin, diethanolamin a triethanolamin.

Podle výhodné formy provedení se připraví chinolinové deriváty obecného vzorce (1), ve kterém R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n a m mají výše uvedený význam a

R₄ znamená přímý nebo rozvětvený (C₁-C₂₀)alkylový zbytek, který je nasycený nebo může být nenasycený s jednou až třemi dvojnými a/nebo trojnými vazbami a který je nesubstituovaný nebo může být substituován libovolně na stejném nebo různém atomu uhlíku jednou, dvěma nebo více skupinami zvolenými ze souboru zahrnující aryl, heteroaryl, atom halogenu, (C₁-C₆)alkoxy, amino, mono(C₁-C₄)alkylamino nebo di(C₁-C₄)alkylamino;

fenylový nebo naftylový zbytek, které jsou nesubstituované nebo mohou být jednou nebo více substituované stejnými nebo různými skupinami jako (C₁-C₈)alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, (C₃-C₇)cykloalkyl, halogen, karboxy, (C₁-C₈)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy

s přímým nebo rozvětveným řetězcem, s výhodou methoxy nebo ethoxy, kde sousední atomy kyslíku mohou být spojeny (C_1-C_2)alkylenovou skupinou, s výhodou methylenovou skupinou, benzyloxy, nitro, amino, mono(C_1-C_4)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, aryl, který je nesubstituovaný nebo ze své strany substituovaný jednou nebo více stejnými nebo různými skupinami jako (C_1-C_8)alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, (C_3-C_7)cykloalkyl, karboxy, (C_1-C_8)alkoxykarbonyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, trifluormethyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy s přímým nebo rozvětveným řetězcem, s výhodou methoxy nebo ethoxy, benzyloxy, nitro, amino, mono(C_1-C_4)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, kyano, kyano(C_1-C_6)alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem;

2-,4-,5- nebo 6-pyrimidinylový zbytek nebo 2-,4-,5- nebo 6-pyrimidinyl(C_1-C_4)alkylový zbytek, kde (C_1-C_4)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1-C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,4-,5- nebo 6-pyrimidinylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až třikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1-C_6)alkoxykarbonyl, (C_1-C_6)alkoxykarbonylamino nebo (C_1-C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6-C_{10})aryl, nebo (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl;

3-,4-,5-, nebo 6-pyriazinylový zbytek nebo 3-,4-,5-, nebo 6-pyriazinyl(C_1-C_4)alkylový zbytek, kde (C_1-C_4)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více

substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1 - C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 3-,4-,5- nebo 6-pyriazinylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až třikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1 - C_6)alkoxykarbonyl, (C_1 - C_6)alkoxykarbonylamino nebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6 - C_{10})aryl, nebo (C_6 - C_{10})aryl (C_1 - C_6)alkyl;

2-,3-,5-, nebo 6-pyriazinylový zbytek nebo 2-,3-,5-, nebo 6-pyriazinyl (C_1 - C_4)alkylový zbytek, kde (C_1 - C_4)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1 - C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,3-,5- nebo 6-pyriazinylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až třikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1 - C_6)alkoxykarbonyl, (C_1 - C_6)alkoxykarbonylamino nebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6 - C_{10})aryl, nebo (C_6 - C_{10})aryl (C_1 - C_6)alkyl;

3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinolinylový zbytek nebo 3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinoliny (C_1 - C_4)alkylový zbytek, kde (C_1 - C_4)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1 - C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinolinylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až pětkrát substituovaný

stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinazolinový zbytek nebo 2-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinazolinyl(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinazolinový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až pětkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,3-,5-,6-,7-, nebo 8-chinoxalinylový zbytek nebo 2-,3-,5-,6-,7-, nebo 8-chinoxalinylnyl(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,3-,5-,6-,7-, nebo 8-chinoxalinylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až pětkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino

nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-ftthalazinylový zbytek nebo 1-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-ftthalaziny(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-ftthalazinylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až pětkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinolylový zbytek nebo 2-,3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinoly(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až šestkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, s výhodou methyl, zvláště s výhodou 2-methyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-isochinolylový zbytek nebo 1-,3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-isochinolyl(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-,3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-isochinolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až šestkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,6-,8-, nebo 9-[9H]-purinový zbytek nebo 2-,6-,8-, nebo 9-[9H]-purin(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,6-,8-, nebo 9-[9H]-purinový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až třikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,6-,7-, nebo 8-[7H]-purinový zbytek nebo 2-,6-,7-, nebo 8-[7H]-purin(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více

substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1 - C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy ($=O$) a 2-, 6-, 7-, nebo 8-[7H]-purinový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až třikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1 - C_6)alkoxykarbonyl, (C_1 - C_6)alkoxykarbonylamino nebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6 - C_{10})aryl, nebo (C_6 - C_{10})aryl (C_1 - C_6)alkyl;

1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-akridylový zbytek nebo 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-akridyl(C_1 - C_4)alkylový, kde (C_1 - C_6)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1 - C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy ($=O$) a 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-akridylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až osmkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1 - C_6)alkoxykarbonyl, (C_1 - C_6)alkoxykarbonylamino nebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6 - C_{10})aryl, nebo (C_6 - C_{10})aryl (C_1 - C_6)alkyl;

1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-fenathridinylový zbytek nebo 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-fenathridinyl (C_1 - C_6)alkylový, kde (C_1 - C_6)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1 - C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy ($=O$) a

1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-fenathridinylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až osmkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-, 3-, 4-, 5-, nebo 6-pyridylový zbytek, kde 2-, 3-, 4-, 5-, nebo 6-pyridylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až čtyřikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-, 3-, 4-, 5-, nebo 6-pyridyl(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-, 3-, 4-, 5-, nebo 6-pyridylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až čtyřikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,3-,4- nebo 5-thienylový zbytek nebo 2-,3-,4- nebo 5-thienyl(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,3-,4- nebo 5-thienylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až třikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,4- nebo 5-thiazolylový zbytek nebo 2-,4- nebo 5-thiazolyl(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,4- nebo 5-thiazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo dvakrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

3-,4- nebo 5-isothiazolylový zbytek nebo 3-,4- nebo 5-isothiazolyl(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a

3-,4- nebo 5-isothiazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo dvakrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1-C_6)alkoxykarbonyl, (C_1-C_6)alkoxykarbonylamino nebo (C_1-C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6-C_{10})aryl, nebo (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl;

2-,4-,5-,6-, nebo 7-benzthiazolylový zbytek nebo 2-,4-,5-,6-, nebo 7-benzthiazolyl(C_1-C_6)alkylový zbytek, kde (C_1-C_6)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1-C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,4-,5-,6-, nebo 7-benzthiazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až čtyřikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1-C_6)alkoxykarbonyl, (C_1-C_6)alkoxykarbonylamino nebo (C_1-C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6-C_{10})aryl, nebo (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl;

1-,2-,4- nebo 5-imidazolylový zbytek nebo 1-,2-,4- nebo 5-imidazolyl(C_1-C_6)alkylový zbytek, kde (C_1-C_6)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1-C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-,2-,4- nebo 5-imidazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až třikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C_1-C_6)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino,

di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,3-,4- nebo 5-pyrazolylový zbytek nebo 1-,3-,4- nebo 5-pyrazolyl(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-,3-,4- nebo 5-pyrazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až třikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,2-,3-,4- nebo 5-pyrrolylový zbytek nebo 1-,2-,3-,4- nebo 5-pyrrolyl(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-,2-,3-,4- nebo 5-pyrrolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až čtyřikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy

fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,3- nebo 5-[1.2.4]-triazolylový zbytek nebo 1-,3- nebo 5-[1.2.4]-triazol(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-,3- nebo 5-[1.2.4]-triazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo dvakrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,4- nebo 5-[1.2.3]-triazolylový zbytek nebo 1-,4- nebo 5-[1.2.3]-triazol(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-,4- nebo 5-[1.2.3]-triazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo dvakrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-, nebo 5-[1H]-tetrazolylový zbytek nebo 1-, nebo 5-[1H]-tetrazol(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-, nebo 5-[1H]-tetrazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-, nebo 5-[2H]-tetrazolylový zbytek nebo 2-, nebo 5-[2H]-tetrazol(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-, nebo 5-[2H]-tetrazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-, 4- nebo 6-[1.3.5]-triazinylový zbytek nebo 2-, 4- nebo 6-[1.3.5]-triazin(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více

substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1 - C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,4- nebo 6-[1.3.5]-triazinylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo dvakrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1 - C_6)alkoxykarbonyl, (C_1 - C_6)alkoxykarbonylamino nebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6 - C_{10})aryl, nebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

2-,4- nebo 5-oxazolylový zbytek nebo 2-,4- nebo 5-oxazol(C_1 - C_6)alkylový zbytek, kde (C_1 - C_6)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1 - C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,4- nebo 5-oxazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo dvakrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1 - C_6)alkoxykarbonyl, (C_1 - C_6)alkoxykarbonylamino nebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6 - C_{10})aryl, nebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

3-,4- nebo 5-isoxazolylový zbytek nebo 3-,4- nebo 5-isoxazol(C_1 - C_6)alkylový zbytek, kde (C_1 - C_6)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1 - C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 3-,4- nebo 5-isoxazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo dvakrát substituovaný stejnými nebo

různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkoxykarbonylamino nebo (C_1-C_6) alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6-C_{10}) aryl, nebo (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl;

1-,2-,3-,4-,5-,6-, nebo 7-indolový zbytek nebo 1-,2-,3-,4-,5-,6-, nebo 7-indol (C_1-C_6) alkylový zbytek, kde (C_1-C_6) alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1-C_6) alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-,2-,3-,4-,5-,6-, nebo 7-indolový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až šestkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkoxykarbonylamino nebo (C_1-C_6) alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6-C_{10}) aryl, nebo (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl;

jakož i jejich isomery, zvláště tautomery, diastereomery a enantiomery, a jejich farmaceuticky přijatelné soli, zvláště adiční soli s kyselinami.

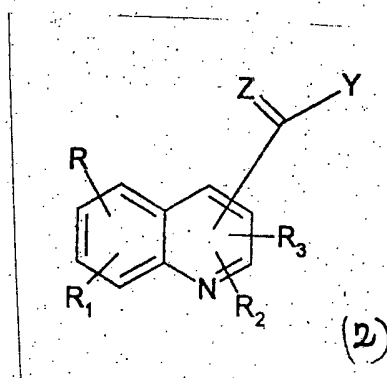
Podle další formy provedení se chinolinové deriváty obecného vzorce (1) vyznačují tím, že R, R_1 , R_2 , R_3 , X, Z, P, Q, n a m mají výše uvedený význam a R_4 znamená fenyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný jednou až pěti stejnými nebo různými (C_1-C_6) alkoxyskupinami, kde sousední atomy kyslíku mohou být spojeny také (C_1-C_2) alkylenovou skupinou.

Podle další formy provedení se chinolinové deriváty obecného vzorce (1) vyznačují tím, že R , R_1 , R_2 , R_3 , X , Z , P , Q , n a m mají výše uvedený význam a R_4 znamená 3,5-dimethoxyfenyl.

Podle další formy provedení se chinolinové deriváty obecného vzorce (1) vyznačují tím, R_4 má výše uvedený význam a R , R_1 , R_2 , R_3 znamenají každý jeden atom vodíku, Z je atom kyslíku a X je atom dusíku, P a Q každý znamenají dva atomy vodíku (tedy $-\text{CH}_2-$), m je rovno nule a n znamená celé číslo 2.

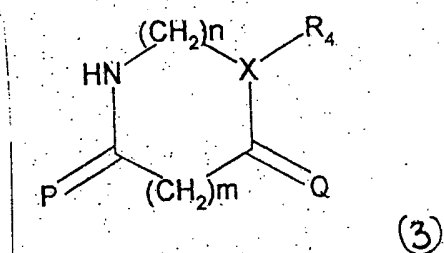
Podle další formy provedení se chinolinové deriváty obecného vzorce (1) vyznačují tím, že R , R_1 , R_2 , R_3 znamenají každý jeden atom vodíku, Z je atom kyslíku, X je atom dusíku, P a Q každý znamenají dva atomy vodíku (tedy $-\text{CH}_2-$), m je rovno nule, n znamená celé číslo 2 a R_4 znamená 3,5-dimethoxyfenylový zbytek.

Dalším aspektem vynálezu je způsob výroby chinolinových derivátů obecného vzorce (1), který se vyznačuje tím, že se nechá reagovat chinolinkarboxylová kyselina obecného vzorce (2),



ve kterém R , R_1 , R_2 , R_3 mají výše uvedený význam, Z znamená atom kyslíku nebo síry a Y je odstupující skupina jako halogen, hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy s výhodou methoxy a ethoxy,

-O-tosyl, -O-mesyl nebo imidazolyl, s aminem obecného vzorce (3)

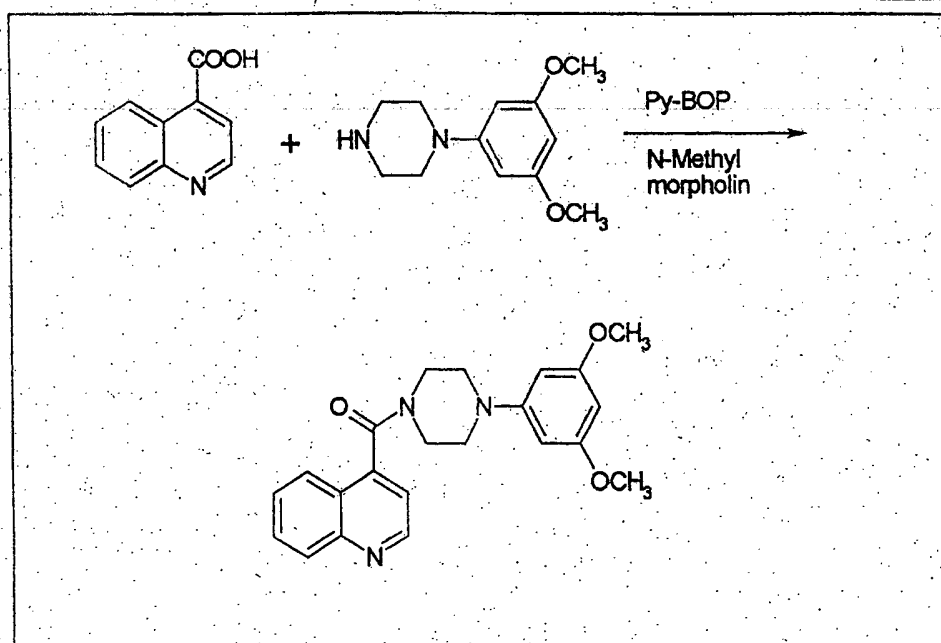


kde R_4 , X , P , Q , m a n mají výše uvedený význam, popřípadě s použitím ředícího činidla a pomocné látky za tvorby požadovaného chinolinového derivátu.

Postup syntézy:

Sloučeniny obecného vzorce (1) lze získat podle následujícího schématu 1:

Schéma 1



Výchozí sloučeniny (2) a (3) jsou buď komerčně dostupné nebo je lze připravit o sobě známými postupy. Produkty (2)

a (3) představují plnohodnotné meziprodukty pro přípravu chinolinových derivátů obecného vzorce (1) podle vynálezu.

Popřípadě používaná rozpouštědla a pomocné látky a používané reakční parametry jako reakční teplota a doba reakce jsou pro odborníka v oboru známé na základě odborných znalostí.

Chinolinové deriváty podle vynálezu obecného vzorce (1) jsou vhodné jako léčiva, zvláště jako protinádorová činidla, pro léčení savců, obzvláště lidí, ale také domácích zvířat jako koní, krav, psů, koček, zajíců, ovcí, drůbeže a podobných.

Podle dalšího aspektu vynálezu se uvádí způsob potírání nádorů u savců, zvláště u lidí, který se vyznačuje tím, že se podá chinolinový derivát obecného vzorce (1) savci v množství účinném při léčení nádorů. Podaná terapeuticky efektivní dávka každého chinolinového derivátu podle vynálezu pro léčení se řídí mimo jiné druhem a stadiem nádorového onemocnění, stářím a pohlavím pacienta, způsobem podání a délkou léčby. Lze podávat orálně, rektálně, bukálně (např. sublingulálně), parenterálně (např. subkutánně, inramuskulárně, intradermálně nebo intravenosně), topicky nebo transdermálně.

Podle dalšího aspektu vynálezu se uvádí léčivo pro ošetření nádorů, které se vyznačuje tím, že obsahuje jako účinný podíl alespoň jeden chinolinový derivát podle jednoho z nároků 1 až 5 nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, popřípadě společně s obvyklými farmaceuticky přijatelnými pomocnými činidly, přídatnými látkami a nosiči. Jedná se při tom o pevné, polopevné, kapalné prostředky nebo prostředky ve formě aerosolu. Vhodnými pevnými prostředky

jsou například kapsle, prášky, granuláty, tablety. Vhodnými polopevnými prostředky jsou například masti, krémy, gely, pasty, suspence, emulze typu olej ve vodě a voda v oleji. Vhodnými kapalnými prostředky jsou například sterilní vodné prostředky pro parenterální podání, které jsou isotonické s krví pacienta.

Vynález má být blíže vysvětlen na základě následujícího příkladu, aniž by se na něj omezoval.

Příklady provedení

1-(3,5-Dimethoxyfenyl)-4-(4-chinolylylkarbonyl)piperazin

2 g (11,5 mmol) 4-karboxychinolinové se suspendovalo v 80 ml DMF. Za míchání se k této směsi přidal N-methylmorfolin 1,74 g (17,2 mmol), potom roztok Py-BOP (1-benzotriazolyltripyrrolidininfosfoniumhexafluorofosfát) 8,95 g (17,2 mmol) a 2,56 g (11,5 mmol) 1-(3,5-dimethoxyfenyl)piperazinu v 25 ml DMF. Směs se míchala 12 hodin při teplotě místnosti, DMF se odděstilavalo za vakua a zbytek se přečistil přes sloupec silikagelu (Silikagel 60, Firmy Merck AG, Darmstadt) za použití elučního činidla dichlormethan/methanol /25% amoniak (90:10:1 V/V/V).
výtěžek: 3,4 g (78,3 % teorie)

teplota tání : 146-148 °C

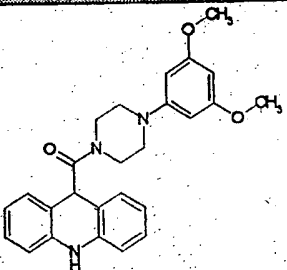
1. Antiproliferativní účinek na různé nádorové buněčné linie

Látka D-43411 se podrobila proliferativnímu testu na etablovaných nádorových buněčných liniích na svou antiproliferativní aktivitu. Použitý test stanovil buněčnou aktivitu dehydrogenasy a umožnil stanovení buněčné vitality

a nepřímý počet buněk. U použitých buněčných linií se jednalo o lidský cervikální karcinom buněčné linie KB / HeLa (ATCC CCL17), murinovou lymfocytovou leukemii L1210 (ATCC CCL-219), lidský adenokarcinom prsu linie MCF7 (ATCC HTB22) a o adenokarcinom ovarií linie SKOV-3 (ATCC HTB77). Jedná se při tom o velmi dobře charakterisované, etablované buněčné linie, které se získaly z ATCC a byly dány do kultivace.

V tabulce 1 ukázané výsledky dokládají velmi mocný antiproliferativní účinek D-43411 na buněčné linie SKOV-3, L-1210 a HeLa/KB. Na základě zvláštnosti pomalého růstu linie MCF7 je účinek D-43411 po dobu 48 h pokusu jen nepatrný (18% inhibice při 3,16 $\mu\text{g/ml}$; proto údaj $>3,16$).

Tabulka 1: Cytotoxicita na nádorových buněčných liniích in vitro (hodnoty stanoveny z 5 látkových koncentrací)

D-Nummer	Struktur	MW	XTT - Assay IC_{50} [$\mu\text{g/ml}$]			
			SKOV-3	L1210	KB/HeLa	MCF7
D-43411		429	<0.0003	<0.0003	<0.0003	>3.16

2. Metoda

XTT-test na buněčnou aktivitu dehydrogenasy

Adherentně rostoucí nádorové buněčné linie HeLa/KB, SKOV-3 a MCF7 jakož i v suspensi rostoucí L1210 linie leukemie se kultivovaly za standardních podmínek v kultivačním boxu plněným plynem při 37 °C, 5% CO₂ a 95% vlhkosti vzduchu.

1. den pokusu se adherentní buňky oddělily tripsinem/EDTA a centrifugací se peletovaly. Následovně se buněčná peleta resuspendovala v kultivačním mediu RPMI na odpovídající počet buněk a převedla se do 96 jamkové plotny mikrotitru. Plotny se kultivovaly pak přes noc v kultivačním boxu plněným plynem. Testované látky se převedly jako kmenový roztok do DMSO a 2. den pokusu se zředily kultivačním mediem na odpovídající koncentrace. Látky v kultivačním mediu se pak přidaly k buňkám a inkubovaly se po dobu 45 h v kultivačním boxu plněným plynem. Jako kontrola sloužily buňky, které nebyly ošetřeny testovanou látkou.

Pro XTT-assay se rozpustil 1 mg/ml XTT (sodná sůl kyseliny 3'-[1-(fenylaminokarbonyl)-3,4-tetrazolium]-bis(4-methoxy-6-nitro)benzensulfonové) v mediu RPMI-1640 bez fenolové červeně. Dodatečně se připravil roztok 0,383 mg/ml PMS (N-methyldibenzopyrazinmethylsulfát) v roztoku soli (PBS) pufované fosfátem. 4.Den pokusu se do buněčných ploten, které se mezi tím inkubovaly 45 h s testovanými látkami, pipetovalo 75 µl/jamku směsi XTT-PMS. K tomu se krátce před použitím přimíchal roztok XTT s roztokem PMS v poměru 50 : 1 (obj.:obj). Hned potom se buněčné plotny inkubovaly po dobu dalších 3 h v kultivačním boxu plněným plynem a fotometrem se stanovila optická hustota (tloušťka) (OD_{490nm}).

Pomocí stanovených OD_{490nm} se spočítala procentuální inhibice relativně ke kontrole. Antiproliferativní účinek se odhadl pomocí regresní analýzy.

Příklad 1

Tableta s 50 mg účinné látky

(1) účinná látka	50,0 mg
(2) mléčný cukr	98,0 mg
(3) kukuřičný škrob	50,0 mg
(4) polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) stearát hořečnatý	2,0 mg
suma	215,0 mg

Příprava:

(1), (2) a (3) se smíchají a vodným roztokem (4) se granulují. K vysušenému granulátu se přimíchá (5). Z této směsi se lisují tablety.

Příklad 2

Kapsle s 50 mg účinné látky

Složení:

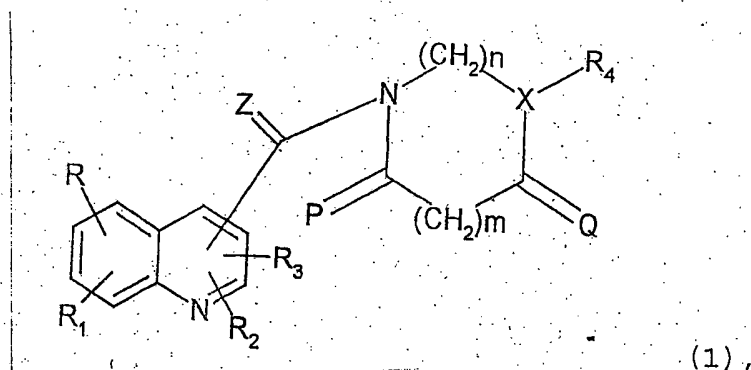
(1) účinná látka	50,0 mg
(2) kukuřičný škrob sušený	58,0 mg
(3) mléčný cukr práškový	50,0 mg
(4) stearát hořečnatý	2,0 mg
suma	160,0 mg

Příprava:

(1) se rozetřelo s (3). Tato rozetřená směs se přidala za intenzivního míchání ke směsi ze (2) a (4). Touto práškovou směsí se plnily tvrdá želatinová pouzdra kapsle velikost 3 na stroji pro plnění kapslí.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Chinolinové deriváty obecného vzorce 1

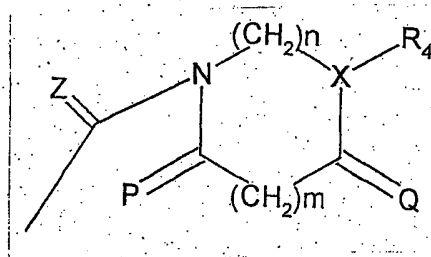


ve kterém

R, R₁, R₂, R₃ mohou být navázány libovolně na C₂ až C₈ atomy uhlíku chinolinu, jsou stejné nebo rozdílné a nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, přímý nebo rozvětvený (C₁-C₈)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, přímý nebo rozvětvený (C₁-C₈)alkylkarbonyl, s výhodou acetyl, přímou nebo rozvětvenou (C₁-C₈)alkoxyskupinu, atom halogenu, aryl(C₁-C₈)alkoxyskupinu, s výhodou benzyloxy nebo fenylethoxyskupinu, nitro, amino, mono(C₁-C₄)alkylamino-skupinu, di(C₁-C₄)alkylaminoskupinu, (C₁-C₈)alkoxykarbonyl-aminoskupinu, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino(C₁-C₈)alkyl, kyano, přímý nebo rozvětvený kyano(C₁-C₆)alkyl, karboxy, (C₁-C₈)alkoxykarbonyl, (C₁-C₄)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethylskupinu, karboxy(C₁-C₈)alkyl nebo (C₁-C₈)alkoxykarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, s výhodou allyl, (C₂-C₆)alkinyl, s výhodou ethinyl nebo propargyl, přímý nebo rozvětvený kyano(C₁-C₆)alkyl, s výhodou kyanomethyl, aryl, kde arylový zbytek je nesubstituovaný nebo může být substituován jednou nebo více stejnými nebo různými skupinami jako atom halogenu, přímý nebo rozvětvený (C₁-C₈)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl,

karboxy, přímý nebo rozvětvený (C_1-C_8)alkoxykarbonyl, s výhodou terc-butoxykarbonyl, trifluormethyl, hydroxy, přímý nebo rozvětvený (C_1-C_8)alkoxyl, s výhodou methoxy nebo ethoxy, benzyloxy, nitro, amino, mono(C_1-C_4)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, kyano, přímý nebo rozvětvený kyano(C_1-C_6)alkyl, přičemž dodatečně R a R_1 nebo R_2 a R_3 mohou tvořit kondenzovaný aromatický šestičlenný kruh s chinolinovým kruhem za vzniku akridinového kruhu, který může být opět substituován zbytky R , R_1 , R_2 a R_3 na libovolném atomu uhlíku kruhového systému, přičemž zbytky R , R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedený význam;

Z je atom kyslíku nebo síry, kde chinolinový heterocyklus je substituován zbytkem



který může být navázán ke struktuře chinolinového kruhu na uhlíku 2 až 8;

P , Q nezávisle na sobě znamenají kyslík nebo každý dva atomy vodíku (tedy $-CH_2-$);

X je atom dusíku nebo $C-R_5$, kde R_5 znamená vodík nebo (C_1-C_6)alkyl

n , m nezávisle na sobě znamenají celé číslo v rozmezí 0 až 3, s tím, že když $n=0$ X znamená skupinu CR_5R_6 , kde R_5 a R_6 nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo (C_1-C_6)alkyl, a dusíkový atom sousedící s $C=Z$ -skupinou je substituován atomem vodíku nebo skupinou (C_1-C_6)alkyl,

R_4 je přímý nebo rozvětvený (C_1 - C_{20})alkylový zbytek, který je nasycený nebo může být nenasyčený s jednou až třemi dvojnými a/nebo trojnými vazbami a který je nesubstituovaný nebo může být substituován libovolně na stejném nebo různém atomu uhlíku jednou, dvěmi nebo více skupinami zvolenými ze souboru zahrnující aryl, heteroaryl, atom halogenu, kyano, (C_1 - C_6)alkoxykarbonylamino, (C_1 - C_6)alkoxy, amino, mono(C_1 - C_4)alkylamino nebo di(C_1 - C_4)alkylamino; (C_6 - C_{14})arylový zbytek, (C_6 - C_{14})aryl(C_1 - C_4)alkylový zbytek nebo (C_2 - C_{10})heteroarylový zbytek nebo (C_2 - C_{10})heteroaryl(C_1 - C_4)alkylový zbytek, kde heteroarylové skupiny obsahují jeden nebo více heteroatomů zvolených ze skupiny atom dusíku, atom síry nebo atom kyslíku, a kde (C_1 - C_4)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo více stejnými nebo různými skupinami (C_1 - C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a (C_6 - C_{14})arylový zbytek nebo (C_2 - C_{10})heteroarylový zbytek nesubstituovaný nebo může být substituován jednou nebo více stejnými nebo různými skupinami jako přímý nebo rozvětvený (C_1 - C_8)alkyl, (C_3 - C_7)cykloalkyl, halogen, kyano, (C_1 - C_6)alkoxykarbonylamino, (C_1 - C_6)alkoxy, karboxy, (C_1 - C_8)alkoxykarbonyl, přímý nebo rozvětvený (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, hydroxy, přímý nebo rozvětvený (C_1 - C_8)alkoxy, s výhodou methoxy nebo ethoxy, kde sousední kyslíkové atomy mohou být spojeny také (C_1 - C_2)alkylenovou skupinou, s výhodou methylenovou skupinou, benzyloxy, nitro, amino, mono(C_1 - C_4)alkylamino, di(C_1 - C_4)alkylamino, aryl, který je nesubstituovaný nebo ze své strany substituovaný jednou nebo více stejnými nebo různými skupinami jako (C_1 - C_8)alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, (C_3 - C_7)cykloalkyl, karboxy, (C_1 - C_8)alkoxykarbonyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, trifluormethyl,

hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy s přímým nebo rozvětveným řetězcem, s výhodou methoxy nebo ethoxy, benzyloxy, nitro, amino, mono(C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, kyano, kyano(C₁-C₆)alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem;

jakož i jeho strukturní isomery a stereoisomery, zvláště tautomery, diastereomery a enantiomery, a jeho farmaceuticky přijatelné soli, zvláště adiční soli s kyselinami.

2. Chinolinový derivát obecného vzorce 1, vyznačující se tím že R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n a m mají význam uvedený v nároku 1 a

R₄ znamená přímý nebo rozvětvený (C₁-C₂₀)alkylový zbytek, který je nasycený nebo může být nenasycený s jednou až třemi dvojnými a/nebo trojnými vazbami a který je nesubstituovaný nebo může být substituován libovolně na stejném nebo různém atomu uhlíku jednou, dvěma nebo více skupinami zvolenými ze souboru zahrnující aryl, heteroaryl, atom halogenu, (C₁-C₆)alkoxy, amino, mono(C₁-C₄)alkylamino nebo di(C₁-C₄)alkylamino;

fenylový nebo naftylový zbytek, které jsou nesubstituované nebo mohou být jednou nebo více substituované stejnými nebo různými skupinami jako (C₁-C₈)alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, (C₃-C₇)cykloalkyl, halogen, karboxy, (C₁-C₈)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy s přímým nebo rozvětveným řetězcem, s výhodou methoxy nebo ethoxy, kde sousední atomy kyslíku mohou být spojeny (C₁-C₂)alkylenovou skupinou, s výhodou methylenovou skupinou, benzyloxy, nitro, amino, mono(C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, aryl, který je nesubstituovaný nebo ze své

strany substituovaný jednou nebo více stejnými nebo různými skupinami jako (C₁-C₈)alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, (C₃-C₇)cykloalkyl, karboxy, (C₁-C₈)alkoxykarbonyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, trifluormethyl, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy s přímým nebo rozvětveným řetězcem, s výhodou methoxy nebo ethoxy, benzyloxy, nitro, amino, mono(C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, kyano, kyano(C₁-C₆)alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem;

2-,4-,5- nebo 6-pyrimidinylový zbytek nebo 2-,4-,5- nebo 6-pyrimidinyl(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,4-,5- nebo 6-pyrimidinylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až třikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

3-,4-,5-, nebo 6-pyridazinylový zbytek nebo 3-,4-,5-, nebo 6-pyridazinyl(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 3-,4-,5- nebo 6-pyriazinylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až třikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino,

di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,3-,5-, nebo 6-pyrazinylový zbytek nebo 2-,3-,5-, nebo 6-pyrazinyl(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,3-,5- nebo 6-pyrazinylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až třikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinolinylový zbytek nebo 3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinolinyl(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinolinylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až pětkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy

fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinazolinový zbytek nebo 2-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinazolinyl(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinazolinový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až pětkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,3-,5-,6-,7-, nebo 8-chinoxalinylový zbytek nebo 2-,3-,5-,6-,7-, nebo 8-chinoxalinylyl(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,3-,5-,6-,7-, nebo 8-chinoxalinylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až pětkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-fthalazinylový zbytek nebo 1-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-fthalazinylyl(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-fthalazinylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až pětkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinolylový zbytek nebo 2-,3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinolylyl(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-chinolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až šestkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, s výhodou methyl, zvláště s výhodou 2-methyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-isochinolylový zbytek nebo 1-,3-,4-,5-,6-,7-, nebo 8-isochinolylyl(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou

nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, nebo 8-isochinolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až šestkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl (C₁-C₆)alkyl;

2-, 6-, 8-, nebo 9-[9H]-purinový zbytek nebo 2-, 6-, 8-, nebo 9-[9H]-purin(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-, 6-, 8-, nebo 9-[9H]-purinový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až třikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl (C₁-C₆)alkyl;

2-, 6-, 7-, nebo 8-[7H]-purinový zbytek nebo 2-, 6-, 7-, nebo 8-[7H]-purin(C₁-C₄)alkylový zbytek, kde (C₁-C₄)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a

2-, 6-, 7-, nebo 8-[7H]-purinový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až třikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-akridylový zbytek nebo 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-akridyl(C₁-C₄)alkylový, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-akridylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až osmkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-fenathridinylový zbytek nebo 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-fenathridinyl(C₁-C₆)alkylový, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-fenathridinylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až osmkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-

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, karboxy, (C_1-C_6)alkoxykarbonyl, (C_1-C_6)alkoxykarbonylamino nebo (C_1-C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6-C_{10})aryl, nebo (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl;

2-,3-,4-,5-, nebo 6-pyridylový zbytek, kde 2-,3-,4-,5-, nebo 6-pyridylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až čtyřikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1-C_6)alkoxykarbonyl, (C_1-C_6)alkoxykarbonylamino nebo (C_1-C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6-C_{10})aryl, nebo (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl;

2-,3-,4-,5-, nebo 6-pyridyl(C_1-C_6)alkylový zbytek, kde (C_1-C_6)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1-C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,3-,4-,5-, nebo 6-pyridylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až čtyřikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1-C_6)alkoxykarbonyl, (C_1-C_6)alkoxykarbonylamino nebo (C_1-C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6-C_{10})aryl, nebo (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl;

2-,3-,4- nebo 5-thienylový zbytek nebo 2-,3-,4- nebo 5-thienyl(C_1-C_6)alkylový zbytek, kde (C_1-C_6)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více

substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1 - C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,3-,4- nebo 5-thienylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až třikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1 - C_6)alkoxykarbonyl, (C_1 - C_6)alkoxykarbonylamino nebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6 - C_{10})aryl, nebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

2-,4- nebo 5-thiazolylový zbytek nebo 2-,4- nebo 5-thiazolyl(C_1 - C_6)alkylový zbytek, kde (C_1 - C_6)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1 - C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,4- nebo 5-thiazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo dvakrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1 - C_6)alkoxykarbonyl, (C_1 - C_6)alkoxykarbonylamino nebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6 - C_{10})aryl, nebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

3-,4- nebo 5-isothiazolylový zbytek nebo 3-,4- nebo 5-isothiazolyl(C_1 - C_6)alkylový zbytek, kde (C_1 - C_6)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1 - C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 3-,4- nebo 5-isothiazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo dvakrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C_1 -

C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,4-,5-,6-, nebo 7-benzthiazolylový zbytek nebo 2-,4-,5-,6-, nebo 7-benzthiazolyl(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,4-,5-,6-, nebo 7-benzthiazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až čtyřikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,2-,4- nebo 5-imidazolylový zbytek nebo 1-,2-,4- nebo 5-imidazolyl(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-,2-,4- nebo 5-imidazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až třikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy

fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6-C_{10}) aryl, nebo (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl;

1-,3-,4- nebo 5-pyrazolylový zbytek nebo 1-,3-,4- nebo 5-pyrazolyl (C_1-C_6) alkylový zbytek, kde (C_1-C_6) alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1-C_6) alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-,3-,4- nebo 5-pyrazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až třikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkoxykarbonylamino nebo (C_1-C_6) alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6-C_{10}) aryl, nebo (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl;

1-,2-,3-,4- nebo 5-pyrrolylový zbytek nebo 1-,2-,3-,4- nebo 5-pyrrolyl (C_1-C_6) alkylový zbytek, kde (C_1-C_6) alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1-C_6) alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-,2-,3-,4- nebo 5-pyrrolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až čtyřikrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkoxykarbonylamino nebo (C_1-C_6) alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6-C_{10}) aryl, nebo (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl;

1-,3- nebo 5-[1.2.4]-triazolylový zbytek nebo 1-,3- nebo 5-[1.2.4]-triazol(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-,3- nebo 5-[1.2.4]-triazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo dvakrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,4- nebo 5-[1.2.3]-triazolylový zbytek nebo 1-,4- nebo 5-[1.2.3]-triazol(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 1-,4- nebo 5-[1.2.3]-triazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo dvakrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-, nebo 5-[1H]-tetrazolylový zbytek nebo 1-, nebo 5-[1H]-tetrazol(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více

substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1 - C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy ($=O$) a 1-, nebo 5-[1H]-tetrazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1 - C_6)alkoxykarbonyl, (C_1 - C_6)alkoxykarbonylamino nebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6 - C_{10})aryl, nebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

2-, nebo 5-[2H]-tetrazolylový zbytek nebo 2-, nebo 5-[2H]-tetrazol(C_1 - C_6)alkylový zbytek, kde (C_1 - C_6)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1 - C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy ($=O$) a 2-, nebo 5-[2H]-tetrazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1 - C_6)alkoxykarbonyl, (C_1 - C_6)alkoxykarbonylamino nebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6 - C_{10})aryl, nebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

2-,4- nebo 6-[1.3.5]-triazinylový zbytek nebo 2-,4- nebo 6-[1.3.5]-triazin(C_1 - C_6)alkylový zbytek, kde (C_1 - C_6)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1 - C_6)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy ($=O$) a 2-,4- nebo 6-[1.3.5]-triazinylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo dvakrát substituovaný

stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,4- nebo 5-oxazolylový zbytek nebo 2-,4- nebo 5-oxazol(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 2-,4- nebo 5-oxazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo dvakrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C₆-C₁₀)aryl, nebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

3-,4- nebo 5-isoxazolylový zbytek nebo 3-,4- nebo 5-isoxazol(C₁-C₆)alkylový zbytek, kde (C₁-C₆)alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C₁-C₆)alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy (=O) a 3-,4- nebo 5-isoxazolylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo dvakrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, halogen, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino nebo (C₁-

C_6)alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6-C_{10}) aryl, nebo (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl;

1-,2-,3-,4-,5-,6-, nebo 7-indolový zbytek nebo 1-,2-,3-,4-,5-,6-, nebo 7-indol (C_1-C_6) alkylový zbytek, kde (C_1-C_6) alkylový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou nebo více substituovaný stejnými nebo různými skupinami (C_1-C_6) alkylem, atomem halogenu nebo skupinou oxy ($=O$) a 1-,2-,3-,4-,5-,6-, nebo 7-indolový zbytek může být nesubstituovaný nebo jednou až šestkrát substituovaný stejnými nebo různými skupinami jako atom vodíku, (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, karboxy, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkoxykarbonylamino nebo (C_1-C_6) alkyl substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, s výhodou trifluormethyl, (C_6-C_{10}) aryl, nebo (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl.

3. Chinolinový derivát podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že R , R_1 , R_2 , R_3 , X , Z , P , Q , n a m mají výše uvedený význam a R_4 znamená fenyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný jednou až pěti stejnými nebo různými (C_1-C_6) alkoxyskupinami, kde sousední atomy kyslíku mohou být spojeny také (C_1-C_2) alkylenovou skupinou.

4. Chinolinový derivát podle některého z nároků 1 až 3 vyznačující se tím, že R , R_1 , R_2 , R_3 , X , Z , P , Q , n a m mají výše uvedený význam a R_4 znamená 3,5-dimethoxyfenyl.

5. Chinolinový derivát podle některého z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že R_4 má výše uvedený význam a R , R_1 , R_2 , R_3 znamenají každý jeden atom vodíku, Z je atom kyslíku a X je atom dusíku, P a Q každý znamenají dva atomy

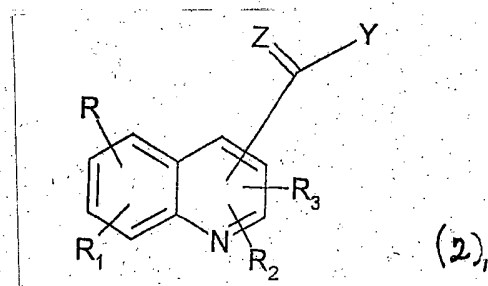
vodíku (tedy $-\text{CH}_2-$), m je rovno nule a n znamená celé číslo 2.

6. Chinolinový derivát podle některého z nároků 1 až 5 vyznačující se tím, že R , R_1 , R_2 , R_3 znamenají každý jeden atom vodíku, Z je atom kyslíku, X je atom dusíku, P a Q každý znamenají dva atomy vodíku (tedy $-\text{CH}_2-$), m je rovno nule, n znamená celé číslo 2 a R_4 znamená 3,5-dimethoxyfenylový zbytek.

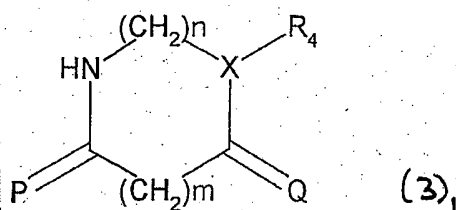
7. Chinolinový derivát podle některého z nároků 1 až 6 pro použití jako léčivo.

8. Použití chinolinového derivátu podle některého z nároků 1 až 6 pro výrobu léčiva pro léčení nádorů u savců.

9. Způsob výroby chinolinového derivátu podle některého z nároků 1 až 6 vyznačující se tím, že se nechá reagovat chinolinkarboxylová kyselina obecného vzorce (2),



ve kterém R , R_1 , R_2 , R_3 mají výše uvedený význam, Z znamená atom kyslíku nebo síry a Y je odstupující skupina jako halogen, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy s výhodou methoxy a ethoxy, $-\text{O}-\text{tosyl}$, $-\text{O}-\text{mesyl}$ nebo imidazolyl, s aminem obecného vzorce (3)



kde R_4 , X , P , Q , m a n mají výše uvedený význam, popřípadě s použitím ředícího činidla a pomocné látky za tvorby požadovaného chinolinového derivátu.

10. Způsob léčení nádorů u savců, vyznačující se tím, že se podá savci alespoň jeden chinolinový derivát podle některého z nároků 1 až 6 v dávce účinné pro léčbu nádorů.

11. Lékivo, vyznačující se tím, že obsahuje jako účinný podíl chinolinový derivát podle některého z nároků 1 až 6 popřípadě společně s obvyklými farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami, přídatnými látkami a nosiči.