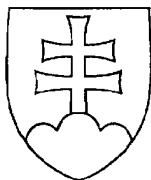


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **18. 7. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **100 35 928.0**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **21. 7. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 10. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/EP01/08261**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/08192**

(11), (21) Číslo dokumentu:

184-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D215/50,
A61K 31/47,
A61P 35/00**

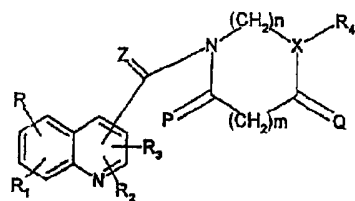
(71) Prihlasovateľ: **Zentaris GmbH, Frankfurt am Main, DE;**

(72) Pôvodca: **Emig Peter, Bruchköbel, DE;
Günther Eckhard, Maintal, DE;
Schmidt Jürgen, Uhltingen-Mühlhofen, DE;
Nickel Bernd, Mühlthal, DE;
Kutscher Bernhard, Maintal, DE;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Heteroarylové deriváty a ich použitie ako liečivá**

(57) Anotácia:
Opisujú sa heteroarylové deriváty so všeobecným vzorcom
(1), ich výroba a použitie v terapii, predovšetkým na liečenie nádorov.



(1)

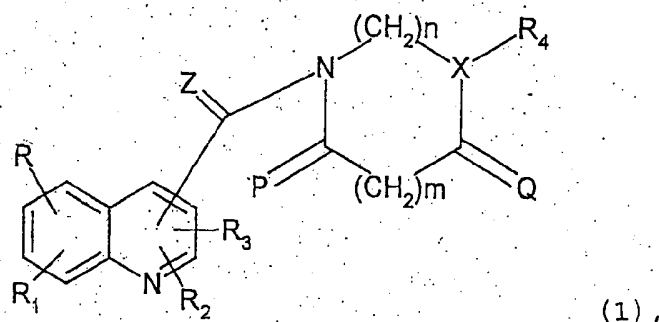
: heteroarylové deriváty a ich použitie ako liečivá

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových heteroarylových derivátov so všeobecným vzorcom 1, ich výroby a použitia ako liečivá, predovšetkým na liečenie nádorov.

Podstata vynálezu

Podľa jedného aspektu vynálezu sa pripravili nové chinolínové deriváty so všeobecným vzorcom 1



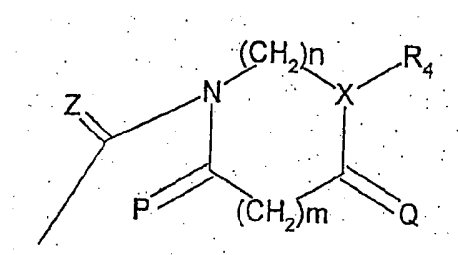
v ktorom

R, R_1, R_2, R_3 môžu byť naviazané ľubovoľne na C_2 až C_8

atómy uhlíka chinolínu, sú rovnaké alebo rozdielne a nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, priamy alebo rozvetvený (C_1-C_8) alkyl, (C_3-C_7) cykloalkyl, priamy alebo rozvetvený (C_1-C_8) alkylkarbonyl, s výhodou acetyl, priamu alebo rozvetvenú (C_1-C_8) alkoxyskupinu, atóm halogénu, aryl (C_1-C_8) alkoxyskupinu, s výhodou benzyloxy alebo fenyletoxyskupinu, nitro, amino, mono (C_1-C_4) alkylaminoskupinu, di (C_1-C_4) alkylaminoskupinu, (C_1-C_8) alkoxykarbonyl-

aminoskupinu, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino(C₁-C₈)alkyl, kyano, priamy alebo rozvetvený kyano(C₁-C₆)alkyl, karboxy, (C₁-C₈)alkoxykarbonyl, (C₁-C₄)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetylskupinu, karboxy(C₁-C₈)alkyl alebo (C₁-C₈)alkoxykarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, s výhodou allyl, (C₂-C₆)alkinyl, s výhodou etinyl alebo propargyl, priamy alebo rozvetvený kyano(C₁-C₆)alkyl, s výhodou kyanometyl, aryl, kde arylový zvyšok je nesubstituovaný alebo môže byť substituovaný jednou alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm halogénu, priamy alebo rozvetvený (C₁-C₈)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, karboxy, priamy alebo rozvetvený (C₁-C₈)alkoxykarbonyl, s výhodou *terc*-butoxykarbonyl, trifluórmetyl, hydroxy, priamy alebo rozvetvený (C₁-C₈)alkoxyl, s výhodou metoxy alebo etoxy, benzyloxy, nitro, amino, mono(C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, kyano, priamy alebo rozvetvený kyano(C₁-C₆)alkyl, pričom dodatočne R a R₁ alebo R₂ a R₃ môžu tvoriť kondenzovaný aromatický šesťčlenný kruh s chinolínovým kruhom za vzniku akridínového kruhu, ktorý môže byť opäť substituovaný zvyškami R, R₁, R₂ a R₃ na ľubovoľnom atóme uhlíka kruhového systému, pričom zvyšky R, R₁, R₂ a R₃ majú vyššie uvedený význam;

Z je atóm kyslíka alebo síry, kde chinolínový heterocyklus je substituovaný zvyškom



ktorý môže byť naviazaný ku štruktúre chinolínového kruhu na uhlíka 2 až 8;

P, Q nezávisle od seba znamenajú kyslík alebo každý dva atómy vodíka (teda $-\text{CH}_2-$);

X je atóm dusíka alebo $\text{C}-\text{R}_5$, kde R_5 znamená vodík alebo (C_1-C_6) alkyl

n, m nezávisle od seba znamenajú celé číslo v rozmedzí 0 až 3, s tým, že keď $n = 0$, X znamená skupinu CR_5R_6 , kde R_5 a R_6 nezávisle od seba sú atóm vodíka alebo (C_1-C_6) alkyl, a dusíkový atóm susediaci s $\text{C}=\text{Z}$ -skupinou je substituovaný atómom vodíka alebo skupinou (C_1-C_6) alkyl,

R_4 je priamy alebo rozvetvený $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ alkylový zvyšok, ktorý je nasýtený alebo môže byť nenasýtený s jednou až tromi dvojitými a/alebo trojitými väzbami a ktorý je nesubstituovaný alebo môže byť substituovaný ľubovoľne na rovnakom alebo rôznom atóme uhlíka jednou, dvomi alebo viacerými skupinami zvolenými zo súboru zahŕňajúceho aryl, heteroaryl, atóm halogénu, kyano, (C_1-C_6) alkoxykarbonylamino, (C_1-C_6) alkoxy, amino, mono (C_1-C_4) alkylamino alebo di (C_1-C_4) alkylamino; $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ arylový zvyšok, $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ aryl (C_1-C_4) alkylový zvyšok alebo $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ heteroarylový zvyšok alebo $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ heteroaryl (C_1-C_4) alkylový zvyšok, kde heteroarylové skupiny obsahujú jeden alebo viaceré heteroatómy zvolené zo skupiny atóm dusíka, atóm síry alebo atóm kyslíka, a kde (C_1-C_4) alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1-C_6) alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy ($=\text{O}$) a $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ arylový zvyšok alebo $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ heteroarylový zvyšok nesubstituovaný alebo môže byť substituovaný jednou alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi skupinami ako priamy alebo rozvetvený (C_1-C_8) alkyl, (C_3-C_7) cykloalkyl, halogén, kyano, (C_1-C_6) alkoxykarbonylamino, (C_1-C_6) alkoxy, karboxy, $(\text{C}_1-$

C_8)alkoxykarbonyl, priamy alebo rozvetvený (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, hydroxy, priamy alebo rozvetvený (C_1 - C_8)alkoxy, s výhodou metoxy alebo etoxy, kde susedné kyslíkové atómy môžu byť spojené taktiež (C_1 - C_2)alkylénovou skupinou, s výhodou metylénovou skupinou, benzyloxy, nitro, amino, mono(C_1 - C_4)alkylamino, di(C_1 - C_4)alkylamino, aryl, ktorý je nesubstituovaný alebo zo svojej strany substituovaný jednou alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi skupinami ako (C_1 - C_8)alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, (C_3 - C_7)cykloalkyl, karboxy, (C_1 - C_8)alkoxykarbonyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, trifluórmetyl, hydroxy, (C_1 - C_8)alkoxy s priamym alebo rozvetveným reťazcom, s výhodou metoxy alebo etoxy, benzyloxy, nitro, amino, mono(C_1 - C_4)alkylamino, di(C_1 - C_4)alkylamino, kyano, kyano(C_1 - C_6)alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;

ako aj jeho štruktúrne izoméry a stereoizoméry, predovšetkým tautoméry, diastereoméry a enantioméry, a jeho farmaceuticky prijateľné soli, predovšetkým adičné soli s kyselinami.

Tak je možné napríklad zlúčeniny podľa vynálezu so všeobecným vzorcom (1), ktoré majú jedno alebo viacero chirálnych centier a ktoré vystupujú ako racemáty, deliť známymi metódami na ich optické izoméry, teda enantioméry alebo diastereoméry. Delenie je možné uskutočňovať stĺpcovým delením na chirálnych pásoch alebo kryštalizáciou z opticky aktívneho roztoku alebo s použitím opticky aktívnej kyseliny alebo bázy alebo derivatizáciou s opticky aktívnym činidlom, ako napríklad s opticky aktívnym alkoholom a následným odštiepením zvyšku.

Ďalej je možné chinolínové deriváty so všeobecným vzorcom (1) podľa vynálezu meniť na ich soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, predovšetkým na farmaceutické použitia na ich fyziologicky prijateľné soli. Ako kyseliny prichádzajú do úvahy napríklad kyselina solná, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina fumarová, kyselina jantárová, kyselina mliečna, kyselina citrónová, kyselina octová, kyselina vínna, kyselina jablčná, kyselina embónová, kyselina malónová, kyselina trifluóroctová alebo kyselina maleínová.

Okrem toho sa dajú zmeniť podľa vynálezu zlúčeniny so všeobecným vzorcom (1), ak tieto obsahujú dostatočne kyslé skupiny ako karboxylovú skupinu, na požadované soli s anorganickými alebo organickými bázami, predovšetkým na farmaceutické použitia na ich fyziologicky prijateľné soli. Ako bázy prichádzajú do úvahy napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, lyzín, cyklohexylamín, atanolamín, dietanolamín a trietanolamín.

Podľa výhodnej formy uskutočnenia sa pripravia chinolínové deriváty so všeobecným vzorcom (1), v ktorom R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n a m majú vyššie uvedený význam a

R₄ znamená priamy alebo rozvetvený (C₁-C₂₀)alkylový zvyšok, ktorý je nasýtený alebo môže byť nenasýtený s jednou až tromi dvojitými a/alebo trojitými väzbami a ktorý je nesubstituovaný alebo môže byť substituovaný ľubovoľne na rovnakom alebo rôznom atóme uhlíka jednou, dvomi alebo viacerými skupinami zvolenými zo súboru zahŕňajúceho aryl, heteroaryl, atóm halogénu, (C₁-C₆)alkoxy, amino, mono(C₁-C₄)alkylamino alebo di(C₁-C₄)alkylamino;

fenylový alebo naftylový zvyšok, ktoré sú nesubstituované alebo môžu byť raz alebo viac substituované rovnakými alebo rôznymi skupinami ako (C₁-C₈)alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, (C₃-C₇)cykloalkyl, halogén, karboxy, (C₁-C₈)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy s priamym alebo rozvetveným reťazcom, s výhodou metoxy alebo etoxy, kde susedné atómy kyslíka môžu byť spojené (C₁-C₂)alkylénovou skupinou, s výhodou metylénovou skupinou, benzyloxy, nitro, amino, mono(C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, aryl, ktorý je nesubstituovaný alebo zo svojej strany substituovaný jednou alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi skupinami ako (C₁-C₈)alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, (C₃-C₇)cykloalkyl, karboxy, (C₁-C₈)alkoxykarbonyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, trifluórmetyl, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy s priamym alebo rozvetveným reťazcom, s výhodou metoxy alebo etoxy, benzyloxy, nitro, amino, mono(C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, kyano, kyano(C₁-C₆)alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;

2-,4-,5- alebo 6-pyrimidinylový zvyšok alebo 2-,4-,5- alebo 6-pyrimidinyl(C₁-C₄)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₄)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,4-,5- alebo 6-pyrimidinylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až trikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy,

(C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

3-,4-,5- alebo 6-pyriazinylový zvyšok alebo 3-,4-,5- alebo 6-pyriazinyl(C₁-C₄)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₄)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo jednou alebo viac substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

3-,4-,5- alebo 6-pyriazinylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až trikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,3-,5- alebo 6-pyriazinylový zvyšok alebo 2-,3-,5- alebo 6-pyriazinyl(C₁-C₄)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₄)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,3-,5- alebo 6-pyriazinylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až trikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-

C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinolinylový zvyšok alebo 3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinoliny(C₁-C₄)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₄)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinolinylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až päťkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinazolinylový zvyšok alebo 2-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinazoliny(C₁-C₄)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₄)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinazolinylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až päťkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru,

s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,3-,5-,6-,7- alebo 8-chinoxalinylový zvyšok alebo 2-,3-,5-,6-,7- alebo 8-chinoxaliny(C₁-C₄)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₄)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,3-,5-,6-,7- alebo 8-chinoxalinylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až päťkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,4-,5-,6-,7- alebo 8-ftalazinylový zvyšok alebo 1-,4-,5-,6-,7- alebo 8-ftalaziny(C₁-C₄)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₄)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,4-,5-,6-,7- alebo 8-ftalazinylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až päťkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru,

s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinolylový zvyšok alebo 2-,3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinolyl(C₁-C₄)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₄)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až šesťkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, s výhodou metyl, predovšetkým s výhodou 2-metyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-izochinolylový zvyšok alebo 1-,3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-izochinolyl(C₁-C₄)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₄)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-izochinolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až šesťkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-

C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,6-,8- alebo 9-[9H]-purínový zvyšok alebo 2-,6-,8- alebo 9-[9H]-purín(C₁-C₄)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₄)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,6-,8- alebo 9-[9H]-purínový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až trikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,6-,7- alebo 8-[7H]-purínový zvyšok alebo 2-,6-,7- alebo 8-[7H]-purín(C₁-C₄)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₄)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,6-,7- alebo 8-[7H]-purínový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až trikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-

C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,8- alebo 9-akridylový zvyšok alebo 1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,8- alebo 9-akridyl(C₁-C₄)alkylový, kde (C₁-C₆)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,8- alebo 9-akridylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až osemkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,8- alebo 9-fenatridinylový zvyšok alebo 1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,8- alebo 9-fenatridinyl (C₁-C₆)alkylový, kde (C₁-C₆)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,8- alebo 9-fenatridinylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až osemkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-

C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6-C_{10}) aryl alebo (C_6-C_{10}) aryl(C_1-C_6)alkyl;

2-,3-,4-,5- alebo 6-pyridylový zvyšok, kde 2-,3-,4-,5- alebo 6-pyridylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až štyrikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1-C_6) alkyl, halogén, 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 alebo (C_1-C_6) alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6-C_{10}) aryl alebo (C_6-C_{10}) aryl(C_1-C_6)alkyl;

2-,3-,4-,5- alebo 6-pyridyl(C_1-C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1-C_6) alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1-C_6) alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,3-,4-,5- alebo 6-pyridylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až štyrikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1-C_6) alkyl, halogén, 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 alebo (C_1-C_6) alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6-C_{10}) aryl alebo (C_6-C_{10}) aryl(C_1-C_6)alkyl;

2-,3-,4- alebo 5-tienylový zvyšok alebo 2-,3-,4- alebo 5-tienyl(C_1-C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1-C_6) alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný

rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,3-,4- alebo 5-tienylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až trikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

2-,4- alebo 5-tiazolylový zvyšok alebo 2-,4- alebo 5-tiazolyl(C_1 - C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_6)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,4- alebo 5-tiazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo dvakrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

3-,4- alebo 5-izotiazolylový zvyšok alebo 3-,4- alebo 5-izotiazolyl(C_1 - C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_6)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát

substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

3-,4- alebo 5-izotiazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo dvakrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

2-,4-,5-,6- alebo 7-benzthiazolylový zvyšok alebo 2-,4-,5-,6- alebo 7-benzthiazolyl(C_1 - C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_6)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,4-,5-,6- alebo 7-benzthiazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až štyrikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

1-,2-,4- alebo 5-imidazolylový zvyšok alebo 1-,2-,4- alebo 5-imidazolyl(C_1 - C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_6)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát

substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,2-,4- alebo 5-imidazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až trikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

1-,3-,4- alebo 5-pyrazolylový zvyšok alebo 1-,3-,4- alebo 5-pyrazolyl(C_1 - C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_6)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,3-,4- alebo 5-pyrazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až trikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

1-,2-,3-,4- alebo 5-pyrrolylový zvyšok alebo 1-,2-,3-,4- alebo 5-pyrrolyl(C_1 - C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_6)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát

substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,2-,3-,4- alebo 5-pyrrolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až štyrikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

1-,3- alebo 5-[1.2.4]-triazolylový zvyšok alebo 1-,3- alebo 5-[1.2.4]-triazol(C_1 - C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_6)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,3- alebo 5-[1.2.4]-triazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo dvakrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

1-,4- alebo 5-[1.2.3]-triazolylový zvyšok alebo 1-,4- alebo 5-[1.2.3]-triazol(C_1 - C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_6)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo

viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy ($=O$) a

1-,4- alebo 5-[1.2.3]-triazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo dvakrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

1- alebo 5-[1H]-tetrazolylový zvyšok alebo 1- alebo 5-[1H]-tetrazol(C_1 - C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_6)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy ($=O$) a

1- alebo 5-[1H]-tetrazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

2- alebo 5-[2H]-tetrazolylový zvyšok alebo 2- alebo 5-[2H]-tetrazol(C_1 - C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_6)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát

substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2- alebo 5-[2H]-tetrazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

2-,4- alebo 6-[1.3.5]-triazinylový zvyšok alebo 2-,4- alebo 6-[1.3.5]-triazin(C_1 - C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_6)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,4- alebo 6-[1.3.5]-triazinylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo dvakrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

2-,4- alebo 5-oxazolylový zvyšok alebo 2-,4- alebo 5-oxazol(C_1 - C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_6)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát

substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,4- alebo 5-oxazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo dvakrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

3-,4- alebo 5-izoxazolylový zvyšok alebo 3-,4- alebo 5-izoxazol(C_1 - C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_6)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

3-,4- alebo 5-izoxazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo dvakrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

1-,2-,3-,4-,5-,6- alebo 7-indolový zvyšok alebo 1-,2-,3-,4-,5-,6- alebo 7-indol(C_1 - C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_6)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo

viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,2-,3-,4-,5-,6- alebo 7-indolový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až šesťkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

ako aj ich izoméry, predovšetkým tautoméry, diastereoméry a enantioméry, a ich farmaceuticky prijateľné soli, predovšetkým adičné soli s kyselinami.

Podľa ďalšej formy uskutočnenia sa chinolínové deriváty so všeobecným vzorcom (1) vyznačujú tým, že R , R_1 , R_2 , R_3 , X , Z , P , Q , n a m majú vyššie uvedený význam a R_4 znamená fenyl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až piatimi rovnakými alebo rôznymi (C_1 - C_6)alkoxyskupinami, kde susedné atómy kyslíka môžu byť spojené taktiež (C_1 - C_2)alkylénovou skupinou.

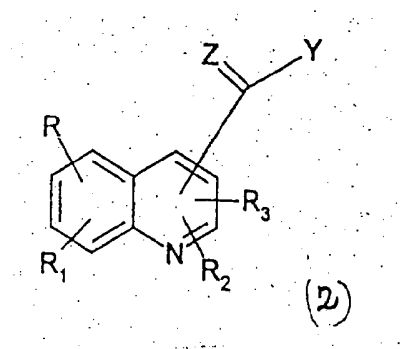
Podľa ďalšej formy uskutočnenia sa chinolínové deriváty so všeobecným vzorcom (1) vyznačujú tým, že R , R_1 , R_2 , R_3 , X , Z , P , Q , n a m majú vyššie uvedený význam a R_4 znamená 3,5-dimetoxyfenyl.

Podľa ďalšej formy uskutočnenia sa chinolínové deriváty so všeobecným vzorcom (1) vyznačujú tým, že R_4 má vyššie uvedený význam a R , R_1 , R_2 , R_3 znamenajú každý jeden atóm

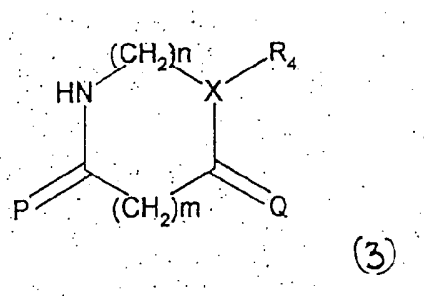
vodíka, Z je atóm kyslíka a X je atóm dusíka, P a Q každý znamenajú dva atómy vodíka (teda $-\text{CH}_2-$), m je rovné nule a n znamená celé číslo 2.

Podľa ďalšej formy uskutočnenia sa chinolínové deriváty so všeobecným vzorcom (1) vyznačujú tým, že R, R_1 , R_2 , R_3 znamenajú každý jeden atóm vodíka, Z je atóm kyslíka, X je atóm dusíka, P a Q každý znamenajú dva atómy vodíka (teda $-\text{CH}_2-$), m je rovné nule, n znamená celé číslo 2 a R_4 znamená 3,5-dimetoxyfenylový zvyšok.

Ďalším aspektom vynálezu je spôsob výroby chinolínových derivátov so všeobecným vzorcom (1), ktorý sa vyznačuje tým, že sa nechá reagovať chinolínkarboxylová kyselina so všeobecným vzorcom (2),



v ktorom R, R_1 , R_2 , R_3 majú vyššie uvedený význam, Z znamená atóm kyslíka alebo síry a Y je odstupujúca skupina ako halogén, hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy s výhodou metoxy a etoxy, -O-tosyl, -O-mesyl alebo imidazolyl, s amínom so všeobecným vzorcom (3)

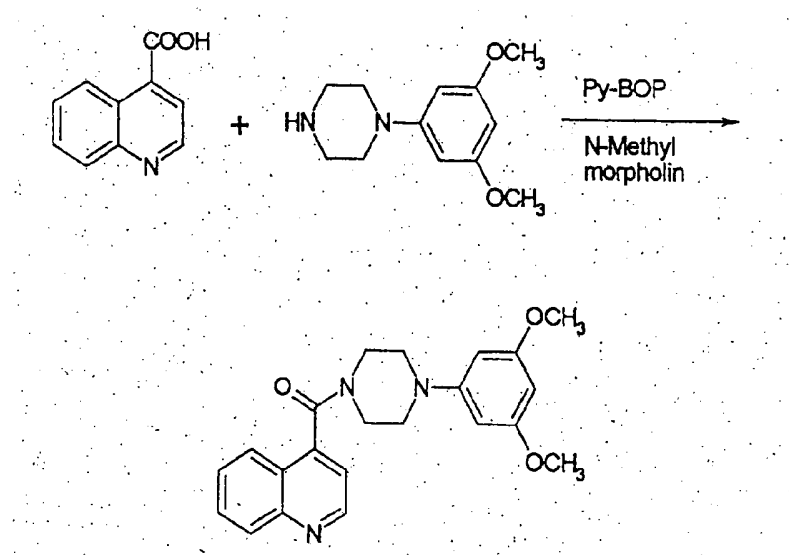


kde R_4 , X, P, Q, m a n majú vyššie uvedený význam, prípadne s použitím riediaceho činidla a pomocnej látky so súčasnou tvorbou požadovaného chinolínového derivátu.

Postup syntézy

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom (1) je možné získať podľa nasledujúcej schémy 1.

Schéma 1



Východiskové zlúčeniny (2) a (3) sú buď komerčne dostupné alebo je ich možné pripraviť známymi postupmi. Produkty (2) a (3) predstavujú plnohodnotné medziprodukty na prípravu chinolínových derivátov so všeobecným vzorcom (1) podľa vynálezu.

Prípadne používané rozpúšťadlá a pomocné látky a používané reakčné parametre ako reakčná teplota a doba reakcie sú odborníkovi v odbore známe na základe odborných znalostí.

Chinolínové deriváty podľa vynálezu so všeobecným vzorcom (1) sú vhodné ako liečivá, predovšetkým ako protinádorové činidlá na liečenie cicavcov, predovšetkým ľudí,

ale taktiež domácich zvierat ako koní, kráv, psov, mačiek, zajacov, oviec, hydiny a podobne.

Podľa ďalšieho aspektu vynálezu sa uvádza spôsob boja proti nádorom u cicavcov, predovšetkým u ľudí, ktorý sa vyznačuje tým, že sa podá chinolínový derivát so všeobecným vzorcom (1) cicavcovi v množstve účinnom na liečenie nádorov. Podaná terapeuticky efektívna dávka každého chinolínového derivátu podľa vynálezu na liečenie sa riadi okrem iného druhom a štádiom nádorového ochorenia, vekom a pohlavím pacienta, spôsobom podania a dĺžkou liečby. Je možné podávať orálne, rektálne, bukálne (napr. sublingulálne), parenterálne (napr. subkutánne, intramuskulárne, intradermálne alebo intravonózne), topicky alebo transdermálne.

Podľa ďalšieho aspektu vynálezu sa uvádza liečivo na ošetrovanie nádorov, ktoré sa vyznačuje tým, že obsahuje ako účinný podiel aspoň jeden chinolínový derivát podľa jedného z nárokov 1 až 5 alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, prípadne spoločne so zvyčajnými farmaceuticky prijateľnými pomocnými činidlami, prídavnými látkami a nosičmi. Jedná sa pri tom o pevné, polopevné, kvapalné prostriedky alebo prostriedky vo forme aerosólu. Vhodnými pevnými prostriedkami sú napríklad kapsule, prášky, granuláty, tablety. Vhodnými polopevnými prostriedkami sú napríklad masti, krémy, gély, pasty, suspenzie, emulzie typu olej vo vode a voda v oleji. Vhodnými kvapalnými prostriedkami sú napríklad sterilné vodné prostriedky na parenterálne podanie, ktoré sú izotonické s krvou pacienta.

Vynález bude bližšie vysvetlený na základe nasledujúceho príkladu bez toho, aby ním bol obmedzený.

Príklady uskutočnenia

1-(3,5-Dimetoxyfenyl)-4-(4-chinolylylkarbonyl)piperazín

2 g (11,5 mmol) 4-karboxychinolínovej sa suspendovalo v 80 ml DMF. Počas miešania sa k tejto zmesi pridal N-metylmorfolín 1,74 g (17,2 mmol), potom roztok Py-BOP (1-benzotriazolyltripyrrolidínfosfóniumhexafluórfosfát) 8,95 g (17,2 mmol) a 2,56 g (11,5 mmol) 1-(3,5-dimetoxyfenyl)piperazínu v 25 ml DMF. Zmes sa miešala 12 hodín pri izbovej teplote, DMF sa oddestilavalo vo vákuu a zvyšok sa prečistil cez stĺpec silikagélu (Silikagel 60 firmy Merck AG, Darmstadt) s použitím elučného činidla dichlormetán/metanol /25% amoniak (90:10:1 V/V/V).

výťažok: 3,4 g (78,3 % teória)

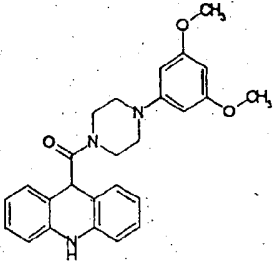
teplota topenia: 146-148 °C

1. Antiproliferatívny účinok na rôzne nádorové bunkové línie

Látka D-43411 sa podrobila proliferatívne testu na etablovaných nádorových bunkových líniiach na svoju antiproliferatívnu aktivitu. Použitý test stanovil bunkovú aktivitu dehydrogenázy a umožnil stanovenie bunkovej vitality a nepriamo počet buniek. U použitých bunkových línii sa jednalo o ľudský cervikálny karcinóm bunkovej línie KB / HeLa (ATCC CCL17), murínovú lymfocytovú leukémiu L1210 (ATCC CCL-219), ľudský adenokarcinóm prsníka línie MCF7 (ATCC HTB22) a o adenokarcinóm ovárií línie SKOV-3 (ATCC HTB77). Jedná sa pri tom o veľmi dobre charakterizované etablované bunkové línie, ktoré sa získali z ATCC a boli dané do kultivácie.

V tabuľke 1 ukázané výsledky dokladajú veľmi silný antiproliferatívny účinok D-43411 na bunkové línie SKOV-3, L-1210 a HeLa/KB. Na základe zvláštnosti pomalého rastu línie MCF7 je účinok D-43411 počas 48 hodín pokusu len nepatrný (18% inhibícia pri 3,16 µg/ml; preto údaj >3,16).

Tabuľka 1: Cytotoxicita na nádorových bunkových líniách in vitro (hodnoty stanovené z 5 látkových koncentrácií)

D-číslo	Štruktúra	MG	XTT – Assay IC ₅₀ [µg/ml]			
			SKOV-3	L1210	KB/HeLa	MCF7
D-43411		429	<0,0003	<0,0003	<0,0003	>3,16

2. Metóda

XTT-test na bunkovú aktivitu dehydrogenázy

Adherentne rastúce nádorové bunkové línie HeLa/KB, SKOV-3 a MCF7, ako aj v suspenzii rastúce L1210 línie leukémie sa kultivovali pri štandardných podmienkach v kultivačnom boxe plnenom plynom pri 37 °C, 5% CO₂ a 95% vlhkosti vzduchu.

1. deň pokusu sa adhrentné bunky oddelili tripsínom/EDTA a centrifugáciou sa peletovali. Následne sa bunková peleta resuspendovala v kultivačnom médiu RPMI na zodpovedajúci počet buniek a premiestnila sa do 96 jamkovej platne mikrotitra. Platne sa kultivovali cez noc v kultivačnom boxe plnenom plynom. Testované látky sa premiestnili ako kmeňové roztoky do DMSO a 2. deň pokusu sa zriedili

kultivačným médiom na zodpovedajúce koncentrácie. Látky v kultivačnom médiu sa potom pridali k bunkám a inkubovali sa počas 45 hodín v kultivačnom boxe plnenom plynom. Ako kontrola slúžili bunky, ktoré neboli ošetrované testovanou látkou.

Na XTT-assay sa rozpustil 1 mg/ml XTT (sodná soľ kyseliny 3'-[1-(fenylaminokarbonyl)-3,4-tetrazólium]-bis(4-metoxi-6-nitro)benzénsulfónovej) v médiu RPMI-1640 bez fenolovej červene. Dodatočne sa pripravil roztok 0,383 mg/ml PMS (N-metyldibenzopyrazinmetylsulfát) v roztoku soli (PBS) pufovanej fosfátom. 4. deň pokusu sa do bunkových platní, ktoré sa medzi tým inkubovali 45 hodín s testovanými látkami, pipetovalo 75 µl/jamku zmesi XTT-PMS. K tomu sa krátko pred použitím primiešal roztok XTT s roztokom PMS v pomere 50:1 (obj.:obj.). Hneď potom sa bunkové platne inkubovali počas ďalších 3 hodín v kultivačnom boxe plnenom plynom a fotometrom sa stanovila optická hustota (hrúbka) (OD_{490nm}).

Pomocou stanovených OD_{490nm} sa spočítala percentuálna inhibícia relatívne ku kontrole. Antiproliferatívny účinok sa odhadol pomocou regresnej analýzy.

Príklad 1

Tableta s 50 mg účinnej látky

Zloženie:

(1) účinná látka	50,0 mg
(2) mliečny cukor	98,0 mg
(3) kukuričný škrob	50,0 mg
(4) polyvinylpyrrolidón	15,0 mg
(5) stearát horečnatý	2,0 mg
spolu	215,0 mg

Príprava:

(1), (2) a (3) sa zmiešajú a vodným roztokom (4) sa granulujú. K vysušenému granulátu sa primieša (5). Z tejto zmesi sa lisujú tablety.

Príklad 2

Kapsule s 50 mg účinnej látky

Zloženie:

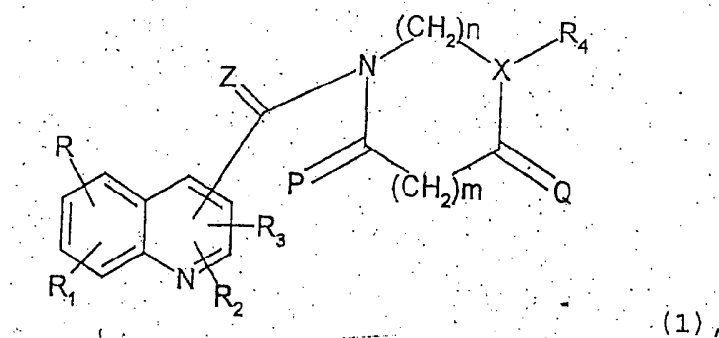
(1) účinná látka	50,0 mg
(2) kukuričný škrob sušený	58,0 mg
(3) mliečny cukor práškový	50,0 mg
(4) stearát horečnatý	2,0 mg
spolu	160,0 mg

Príprava:

(1) sa roztrela s (3). Táto roz tretá zmes sa pridala počas intenzívneho miešania k zmesi z (2) a (4). Touto práškovou zmesou sa plnili tvrdé želatínové púzdra kapsule veľkosť 3 na stroji na plnenie kapsúl.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Chinolínové deriváty so všeobecným vzorcom 1



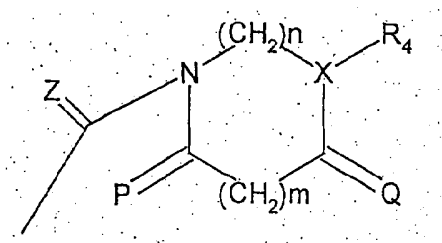
v ktorom

R, R_1, R_2, R_3 môžu byť naviazané ľubovoľne na C_2 až C_8

atómy uhlíka chinolínu, sú rovnaké alebo rozdielne a nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, priamy alebo rozvetvený (C_1-C_8) alkyl, (C_3-C_7) cykloalkyl, priamy alebo rozvetvený (C_1-C_8) alkylkarbonyl, s výhodou acetyl, priamu alebo rozvetvenú (C_1-C_8) alkoxyskupinu, atóm halogénu, aryl (C_1-C_8) alkoxyskupinu, s výhodou benzyloxy alebo fenyletoxy-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, priamy alebo rozvetvený kyano (C_1-C_6) alkyl, karboxy, (C_1-C_8) alkoxykarbonyl, (C_1-C_4) alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetylskupinu, karboxy (C_1-C_8) alkyl alebo (C_1-C_8) alkoxykarbonyl (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, s výhodou allyl, (C_2-C_6) alkinyl, s výhodou etinyl alebo propargyl, priamy alebo rozvetvený kyano (C_1-C_6) alkyl, s výhodou kyanometyl, aryl, kde arylový zvyšok je nesubstituovaný alebo môže byť substituovaný jednou alebo viacerými rovnakými

alebo rôznymi skupinami ako atóm halogénu, priamy alebo rozvetvený (C₁-C₈)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, karboxy, priamy alebo rozvetvený (C₁-C₈)alkoxykarbonyl, s výhodou *tert*-butoxykarbonyl, trifluórmetyl, hydroxy, priamy alebo rozvetvený (C₁-C₈)alkoxyl, s výhodou metoxy alebo etoxy, benzyloxy, nitro, amino, mono(C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, kyano, priamy alebo rozvetvený kyano(C₁-C₆)alkyl, pričom dodatočne R a R₁ alebo R₂ a R₃ môžu tvoriť kondenzovaný aromatický šesťčlenný kruh s chinolínovým kruhom za vzniku akridínového kruhu, ktorý môže byť opäť substituovaný zvyškami R, R₁, R₂ a R₃ na ľubovoľnom atóme uhlíka kruhového systému, pričom zvyšky R, R₁, R₂ a R₃ majú vyššie uvedený význam;

Z je atóm kyslíka alebo síry, kde chinolínový heterocyklus je substituovaný zvyškom



ktorý môže byť naviazaný ku štruktúre chinolínového kruhu na uhlíku 2 až 8;

P, Q nezávisle od seba znamenajú kyslík alebo každý dva atómy vodíka (teda -CH₂-);

X je atóm dusíka alebo C-R₅, kde R₅ znamená vodík alebo (C₁-C₆)alkyl

n, m nezávisle od seba znamenajú celé číslo v rozmedzí 0 až 3, s tým, že keď n=0 X znamená skupinu CR₅R₆, kde R₅ a R₆ nezávisle od seba sú atóm vodíka alebo (C₁-C₆)alkyl, a

dusíkový atóm susediaci s C=Z-skupinou je substituovaný atómom vodíka alebo skupinou (C₁-C₆)alkyl,

R₄ je priamy alebo rozvetvený (C₁-C₂₀)alkylový zvyšok, ktorý je nasýtený alebo môže byť nenasýtený s jednou až tromi dvojitými a/alebo trojitými väzbami a ktorý je nesubstituovaný alebo môže byť substituovaný ľubovoľne na rovnakom alebo rôznom atóme uhlíka jednou, dvoma alebo viacerými skupinami zvolenými zo súboru zahŕňajúceho aryl, heteroaryl, atóm halogénu, kyano, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino, (C₁-C₆)alkoxy, amino, mono(C₁-C₄)alkylamino alebo di(C₁-C₄)alkylamino; (C₆-C₁₄)arylový zvyšok, (C₆-C₁₄)aryl(C₁-C₄)alkylový zvyšok alebo (C₂-C₁₀)heteroarylový zvyšok alebo (C₂-C₁₀)heteroaryl(C₁-C₄)alkylový zvyšok, kde heteroarylové skupiny obsahujú jeden alebo viacero heteroatómov zvolených zo skupiny atóm dusíka, atóm síry alebo atóm kyslíka, a kde (C₁-C₄)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a (C₆-C₁₄)arylový zvyšok alebo (C₂-C₁₀)heteroarylový zvyšok nesubstituovaný alebo môže byť substituovaný jednou alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi skupinami ako priamy alebo rozvetvený (C₁-C₈)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, halogén, kyano, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino, (C₁-C₆)alkoxy, karboxy, (C₁-C₈)alkoxykarbonyl, priamy alebo rozvetvený (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, hydroxy, priamy alebo rozvetvený (C₁-C₈)alkoxy, s výhodou metoxy alebo etoxy, kde susedné kyslíkové atómy môžu byť spojené taktiež (C₁-C₂)alkylénovou skupinou, s výhodou metylénovou skupinou, benzyloxy, nitro, amino, mono(C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, aryl, ktorý je nesubstituovaný alebo zo svojej strany substituovaný

jednou alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi skupinami, ako (C₁-C₈)alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, (C₃-C₇)cykloalkyl, karboxy, (C₁-C₈)alkoxykarbonyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, trifluórmetyl, hydroxy, (C₁-C₈)alkoxy s priamym alebo rozvetveným reťazcom, s výhodou metoxy alebo etoxy, benzyloxy, nitro, amino, mono(C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, kyano, kyano(C₁-C₆)alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;

ako aj jeho štruktúrne izoméry a stereoisoméry, predovšetkým tautoméry, diastereoméry a enantioméry, a jeho farmaceuticky prijateľné soli, predovšetkým adičné soli s kyselinami.

2. Chinolínový derivát so všeobecným vzorcom 1, vyznačujúci sa tým, že R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n a m majú význam uvedený v nároku 1 a

R₄ znamená priamy alebo rozvetvený (C₁-C₂₀)alkylový zvyšok, ktorý je nasýtený alebo môže byť nenasýtený s jednou až tromi dvojitými a/alebo trojitými väzbami a ktorý je nesubstituovaný alebo môže byť substituovaný ľubovoľne na rovnakom alebo rôznom atóme uhlíka jednou, dvoma alebo viacerými skupinami zvolenými zo súboru zahŕňajúceho aryl, heteroaryl, atóm halogénu, (C₁-C₆)alkoxy, amino, mono(C₁-C₄)alkylamino alebo di(C₁-C₄)alkylamino;

fenylový alebo naftylový zvyšok, ktoré sú nesubstituované alebo môžu byť raz alebo viackrát substituované rovnakými alebo rôznymi skupinami ako (C₁-C₈)alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, (C₃-C₇)cykloalkyl, halogén, karboxy, (C₁-C₈)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou

trifluórmetyl, hydroxy, (C_1-C_8) alkoxy s priamym alebo rozvetveným reťazcom, s výhodou metoxy alebo etoxy, kde susedné atómy kyslíka môžu byť spojené (C_1-C_2) alkylénovou skupinou, s výhodou metylénovou skupinou, benzyloxy, nitro, amino, mono (C_1-C_4) alkylamino, di (C_1-C_4) alkylamino, aryl, ktorý je nesubstituovaný alebo zo svojej strany substituovaný jednou alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi skupinami ako (C_1-C_8) alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, (C_3-C_7) cykloalkyl, karboxy, (C_1-C_8) alkoxykarbonyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, trifluórmetyl, hydroxy, (C_1-C_8) alkoxy s priamym alebo rozvetveným reťazcom, s výhodou metoxy alebo etoxy, benzyloxy, nitro, amino, mono (C_1-C_4) alkylamino, di (C_1-C_4) alkylamino, kyano, kyano (C_1-C_6) alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;

2-,4-,5- alebo 6-pyrimidinylový zvyšok alebo 2-,4-,5- alebo 6-pyrimidinyl (C_1-C_4) alkylový zvyšok, kde (C_1-C_4) alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1-C_6) alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,4-,5- alebo 6-pyrimidinylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až trikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1-C_6) alkyl, halogén, 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 alebo (C_1-C_6) alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6-C_{10}) aryl alebo (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl;

3-,4-,5- alebo 6-pyridazinylový zvyšok alebo 3-,4-,5- alebo 6-pyridazinyl (C_1-C_4) alkylový zvyšok, kde (C_1-C_4) alkylový

zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1-C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

3-,4-,5- alebo 6-pyriazinylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až trikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1-C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1-C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6-C_{10})aryl alebo (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl;

2-,3-,5- alebo 6-pyrazinylový zvyšok alebo 2-,3-,5- alebo 6-pyrazinyl(C_1-C_4)alkylový zvyšok, kde (C_1-C_4)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1-C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,3-,5- alebo 6-pyrazinylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až trikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1-C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1-C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6-C_{10})aryl alebo (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl;

3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinolinylový zvyšok alebo 3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinolinyl(C_1-C_4)alkylový zvyšok, kde (C_1-C_4)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo

viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinolinový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až päťkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

2-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinazolinový zvyšok alebo 2-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinazolinyl(C_1 - C_4)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_4)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinazolinový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až päťkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

2-,3-,5-,6-,7- alebo 8-chinoxalínový zvyšok alebo 2-,3-,5-,6-,7- alebo 8-chinoxalínyl(C_1 - C_4)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_4)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo

viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,3-,5-,6-,7- alebo 8-chinoxalinylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až päťkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

1-,4-,5-,6-,7- alebo 8-ftalazinylový zvyšok alebo 1-,4-,5-,6-,7- alebo 8-ftalaziny(C_1 - C_4)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_4)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,4-,5-,6-,7- alebo 8-ftalazinylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až päťkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

2-,3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinolylový zvyšok alebo 2-,3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinolyl(C_1 - C_4)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_4)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo

viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-chinolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až šesťkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, s výhodou metyl, predovšetkým s výhodou 2-metyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

1-,3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-izochinolylový zvyšok alebo 1-,3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-izochinolyl(C_1 - C_4)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_4)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,3-,4-,5-,6-,7- alebo 8-izochinolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až šesťkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

2-,6-,8- alebo 9-[9H]-purínový zvyšok alebo 2-,6-,8- alebo 9-[9H]-purín(C_1 - C_4)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_4)alkylový

zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1-C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy ($=O$) a

2-,6-,8- alebo 9-[9H]-purínový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až trikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1-C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1-C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6-C_{10})aryl alebo (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl;

2-,6-,7- alebo 8-[7H]-purínový zvyšok alebo 2-,6-,7- alebo 8-[7H]-purín(C_1-C_4)alkylový zvyšok, kde (C_1-C_4)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1-C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy ($=O$) a

2-,6-,7- alebo 8-[7H]-purínový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až trikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1-C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1-C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6-C_{10})aryl alebo (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl;

1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,8- alebo 9-akridylový zvyšok alebo 1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,8- alebo 9-akridyl(C_1-C_4)alkylový, kde (C_1-

C₆)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,8- alebo 9-akridylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až osemkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,8- alebo 9-fenatridinylový zvyšok alebo 1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,8- alebo 9-fenatridinyl(C₁-C₆)alkylový, kde (C₁-C₆)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-,8- alebo 9-fenatridinylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až osemkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,3-,4-,5- alebo 6-pyridylový zvyšok, kde 2-,3-,4-,5- alebo 6-pyridylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz

až štyrikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,3-,4-,5- alebo 6-pyridyl(C₁-C₆)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₆)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,3-,4-,5- alebo 6-pyridylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až štyrikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,3-,4- alebo 5-tienylový zvyšok alebo 2-,3-,4- alebo 5-tienyl(C₁-C₆)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₆)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,3-,4- alebo 5-tienylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až trikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl,

halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

2-,4- alebo 5-tiazolylový zvyšok alebo 2-,4- alebo 5-tiazolyl(C_1 - C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_6)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,4- alebo 5-tiazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo dvakrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, 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 alebo (C_1 - C_6)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6 - C_{10})aryl alebo (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl;

3-,4- alebo 5-izotiazolylový zvyšok alebo 3-,4- alebo 5-izotiazolyl(C_1 - C_6)alkylový zvyšok, kde (C_1 - C_6)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1 - C_6)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

3-,4- alebo 5-izotiazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo dvakrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1 - C_6)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C_1 - C_6)alkylamino, di(C_1 -

C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,4-,5-,6- alebo 7-benzthiazolylový zvyšok alebo 2-,4-,5-,6- alebo 7-benzthiazolyl(C₁-C₆)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₆)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,4-,5-,6- alebo 7-benzthiazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až štyrikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,2-,4- alebo 5-imidazolylový zvyšok alebo 1-,2-,4- alebo 5-imidazolyl(C₁-C₆)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₆)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,2-,4- alebo 5-imidazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až trikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy,

(C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,3-,4- alebo 5-pyrazolylový zvyšok alebo 1-,3-,4- alebo 5-pyrazolyl(C₁-C₆)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₆)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,3-,4- alebo 5-pyrazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až trikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,2-,3-,4- alebo 5-pyrrolylový zvyšok alebo 1-,2-,3-,4- alebo 5-pyrrolyl(C₁-C₆)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₆)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,2-,3-,4- alebo 5-pyrrolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až štyrikrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-

C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,3- alebo 5-[1.2.4]-triazolylový zvyšok alebo 1-,3- alebo 5-[1.2.4]-triazol(C₁-C₆)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₆)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,3- alebo 5-[1.2.4]-triazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo dvakrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1-,4- alebo 5-[1.2.3]-triazolylový zvyšok alebo 1-,4- alebo 5-[1.2.3]-triazol(C₁-C₆)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₆)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,4- alebo 5-[1.2.3]-triazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo dvakrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-

C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

1- alebo 5-[1H]-tetrazolylový zvyšok alebo 1- alebo 5-[1H]-tetrazol(C₁-C₆)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₆)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1- alebo 5-[1H]-tetrazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2- alebo 5-[2H]-tetrazolylový zvyšok alebo 2- alebo 5-[2H]-tetrazol(C₁-C₆)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₆)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2- alebo 5-[2H]-tetrazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný

jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,4- alebo 6-[1.3.5]-triazinylový zvyšok alebo 2-,4- alebo 6-[1.3.5]-triazin(C₁-C₆)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₆)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,4- alebo 6-[1.3.5]-triazinylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo dvakrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl;

2-,4- alebo 5-oxazolylový zvyšok alebo 2-,4- alebo 5-oxazol(C₁-C₆)alkylový zvyšok, kde (C₁-C₆)alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C₁-C₆)alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

2-,4- alebo 5-oxazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo dvakrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C₁-C₆)alkyl, halogén, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, karboxy, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonylamino alebo (C₁-C₆)alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru,

s výhodou trifluórmetyl, (C_6-C_{10}) aryl alebo (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl;

3-,4- alebo 5-izoxazolylový zvyšok alebo 3-,4- alebo 5-izoxazol (C_1-C_6) alkylový zvyšok, kde (C_1-C_6) alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1-C_6) alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

3-,4- alebo 5-izoxazolylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo dvakrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1-C_6) alkyl, halogén, 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 alebo (C_1-C_6) alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru, s výhodou trifluórmetyl, (C_6-C_{10}) aryl alebo (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl;

1-,2-,3-,4-,5-,6- alebo 7-indolový zvyšok alebo 1-,2-,3-,4-,5-,6- alebo 7-indol (C_1-C_6) alkylový zvyšok, kde (C_1-C_6) alkylový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz alebo viackrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami (C_1-C_6) alkylom, atómom halogénu alebo skupinou oxy (=O) a

1-,2-,3-,4-,5-,6- alebo 7-indolový zvyšok môže byť nesubstituovaný alebo raz až šesťkrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi skupinami ako atóm vodíka, (C_1-C_6) alkyl, halogén, 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 alebo (C_1-C_6) alkyl substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru,

s výhodou trifluórmetyl, (C₆-C₁₀)aryl alebo (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl.

3. Chinolínový derivát podľa nároku 1 alebo 2, vyznačujúci sa tým, že R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n a m majú vyššie uvedený význam a R₄ znamená fenyl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až piatymi rovnakými alebo rôznymi (C₁-C₆)alkoxyskupinami, kde susedné atómy kyslíka môžu byť spojené taktiež (C₁-C₂)alkylénovou skupinou.

4. Chinolínový derivát podľa niektorého z nárokov 1 až 3 vyznačujúci sa tým, že R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n a m majú vyššie uvedený význam a R₄ znamená 3,5-dimetoxifyenyl.

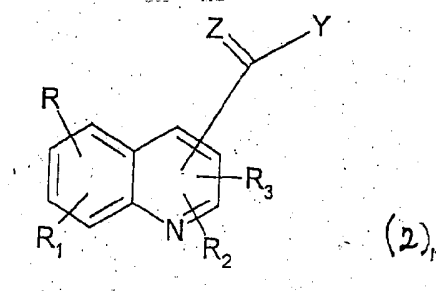
5. Chinolínový derivát podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov vyznačujúci sa tým, že R₄ má vyššie uvedený význam a R, R₁, R₂, R₃ znamenajú každý jeden atóm vodíka, Z je atóm kyslíka a X je atóm dusíka, P a Q každý znamenajú dva atómy vodíka (teda -CH₂-), m je rovné nule a n znamená celé číslo 2.

6. Chinolínový derivát podľa niektorého z nárokov 1 až 5 vyznačujúci sa tým, že R, R₁, R₂, R₃ znamenajú každý jeden atóm vodíka, Z je atóm kyslíka, X je atóm dusíka, P a Q každý znamenajú dva atómy vodíka (teda -CH₂-), m je rovné nule, n znamená celé číslo 2 a R₄ znamená 3,5-dimetoxifyenylový zvyšok.

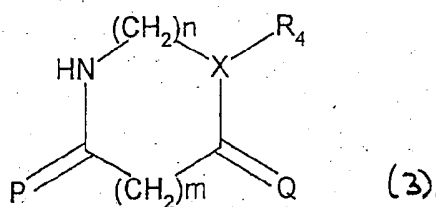
7. Chinolínový derivát podľa niektorého z nárokov 1 až 6 na použitie ako liečivo.

8. Použitie chinolínového derivátu podľa niektorého z nárokov 1 až 6 na výrobu liečiva na liečenie nádorov u cicavcov.

9. Spôsob výroby chinolínového derivátu podľa niektorého z nárokov 1 až 6 vyznačujúci sa tým, že sa nechá reagovať chinolínkarboxylová kyselina so všeobecným vzorcom (2)



v ktorom R, R₁, R₂, R₃ majú vyššie uvedený význam, Z znamená atóm kyslíka alebo síry a Y je odstupujúca skupina ako halogén, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy s výhodou metoxy a etoxy, -O-tosyl, -O-mesyl alebo imidazolyl, s amínom so všeobecným vzorcom (3)



kde R₄, X, P, Q, m a n majú vyššie uvedený význam, prípadne s použitím riediaceho činidla a pomocnej látky so súčasnou tvorbou požadovaného chinolínového derivátu.

10. Spôsob liečenia nádorov u cicavcov vyznačujúci sa tým, že sa podá cicavcovi aspoň jeden chinolínový derivát podľa niektorého z nárokov 1 až 6 v dávke účinnej na liečbu nádorov.

11. Liečivo vyznačujúce sa tým, že obsahuje ako účinný podiel chinolínový derivát podľa niektorého z nárokov 1 až 6

prípadne spoločne s obvyklými farmaceuticky prijateľnými pomocnými látkami, prídavnými látkami a nosičmi.