

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



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

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/08192 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 215/50**,
A61K 31/47, A61P 35/00

Am Roggersberg 20, 88690 Uhldingen-Mühlhofen (DE).
NICKEL, Bernd: Alleestrasse 35, 64367 Mühlthal (DE).
KUTSCHER, Bernhard: Stresemannstrasse 9, 63477 Maintal (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08261

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

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

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

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

(30) Angaben zur Priorität:
100 35 928.0 21. Juli 2000 (21.07.2000) DE

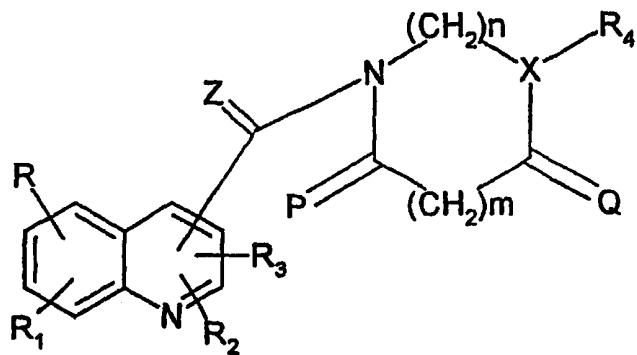


(71) Anmelder: ZENTARIS AG [DE/DE]; Weismüllerstrasse 45, 60314 Frankfurt (DE).

(72) Erfinder: EMIG, Peter; Ludwig-Erhard-Strasse 22, 63486 Bruchköbel (DE). GÜNTHER, Eckhard; Wingertstrasse 176, 63477 Maintal (DE). SCHMIDT, Jürgen;

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

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



(I)

WO 02/08192 A1

(57) Abstract: The invention relates to novel heteroaryl derivatives of general formula (1), the production thereof and the use of the same as pharmaceuticals, especially for treating tumours.

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

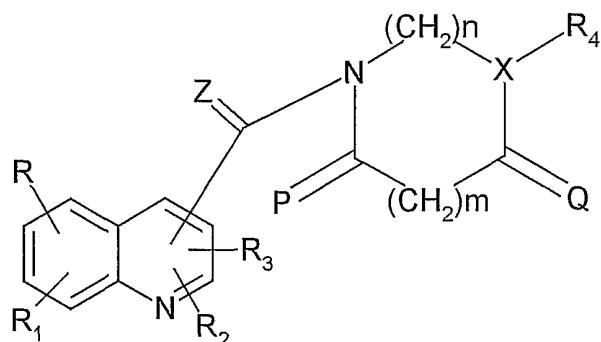
Neue Heteroaryl-Derivate und deren Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue Heteroaryl-Derivate der allgemeinen Formel 1, deren

- 5 Herstellung und Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von
Tumoren.

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

10



Formel 1

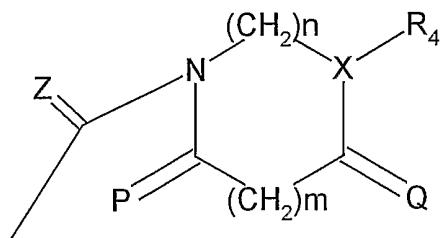
worin

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

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

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

20



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

kann;

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

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

n,m unabhängig voneinander eine ganze Zahl zwischen 0-3 bedeuten, mit der Maßgabe, dass im Falle n=0 X eine CR₅R₆-Gruppe, wobei R₅ und R₆ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen, bedeutet und an dem der C=Z-Gruppe benachbarten Stickstoff-Atom ein Wasserstoff-Atom oder eine (C₁-C₆)-Alkylgruppe substituiert ist,

R₄ einen geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₂₀)-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄) Alkylamino oder Di- (C₁-C₄)-Alkylamino substituiert sein kann; einen (C₆-C₁₄)-Aryl-Rest, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest oder einen ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O und S enthaltenden (C₂-C₁₀)-Heteroaryl- oder (C₂-C₁₀)-Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der (C₆-C₁₄)-Aryl- oder (C₂-C₁₀)-Heteroaryl -Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxy, (C₁-C₈)-Alkoxy carbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C₁-C₂)-Alkylen-Gruppen, vorzugsweise eine Methylen-Gruppe verknüpft sein können, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkoxy carbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder

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

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

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

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

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

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

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

10

15 einen Phenyl-Rest oder einen Naphthyl-Rest, die jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Halogen, Carboxy, (C₁-C₈)-Alkoxy carbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C₁-C₂)-Alkylen-Gruppen, vorzugsweise eine Methylen-Gruppe verknüpft sein können, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkoxy carbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di- (C₁-C₄)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C₁-C₆)-alkyl substituiert ist, substituiert sein können,

20

25

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 □ einen 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-Rest oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-

10 Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, besonders bevorzugt 2-Methyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-

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

20 □ einen 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl- oder 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-

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

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

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

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

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

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

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

10

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

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

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

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

5

10

15

20

25

30

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

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

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

20 25 einen 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl (C_1-C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1-C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1-C_6)-Alkylamino, Di-(C_1-C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Benzyloxy,

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

5 einen 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest oder 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-(C_1-C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1-C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl -Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1-C_6)-Alkylamino, Di-(C_1-C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1-C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6-C_{10})-Aryl, oder (C_6-C_{10})-Aryl-(C_1-C_6)-alkyl substituiert sein kann;

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

20 25 einen 1-, 2,- 3,- 4,- oder 5-Pyrrolyl-Rest oder 1-, 2,- 3,- 4,- oder 5-Pyrrolyl-(C_1-C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1-C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2,- 3,- 4,- oder 5-Pyrrolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1-C_6)-Alkylamino, Di-(C_1-C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-

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

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

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

25 30 einen 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest oder 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-(C_1-C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1-C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1-C_6)-Alkylamino, Di-(C_1-C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit

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

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

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

25 einen 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-(C_1-C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1-C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, 30 Nitro, Amino, Mono-(C_1-C_6)-Alkylamino, Di-(C_1-C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1-C_6)-

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

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

10 15 einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-(C₁-C₆)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₆)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest
20 unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann; bedeutet,
25 sowie die Isomeren, insbesondere Tautomere, Diastereomere und Enantiomere, und den pharmazeitisch verträglichen Salzen, insbesondere Säureadditionssalze, davon.

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

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

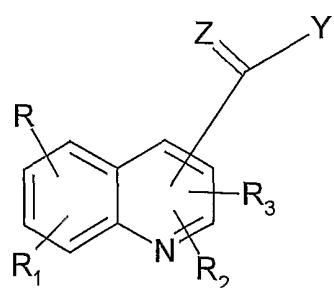
Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Chinolin-Derivate gemäß der
 5 allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁, R₂,
 R₃, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R₄ für
 3,5-Dimethoxyphenyl steht.

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

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

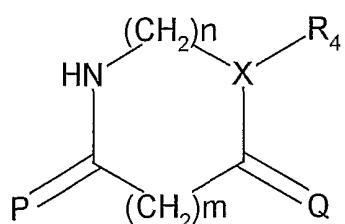
Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von
 Chinolin-Derivaten gemäß der allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dass dadurch
 gekennzeichnet ist, dass eine Chinolincarbonsäure der allgemeinen Formel (2)

25



Formel 2

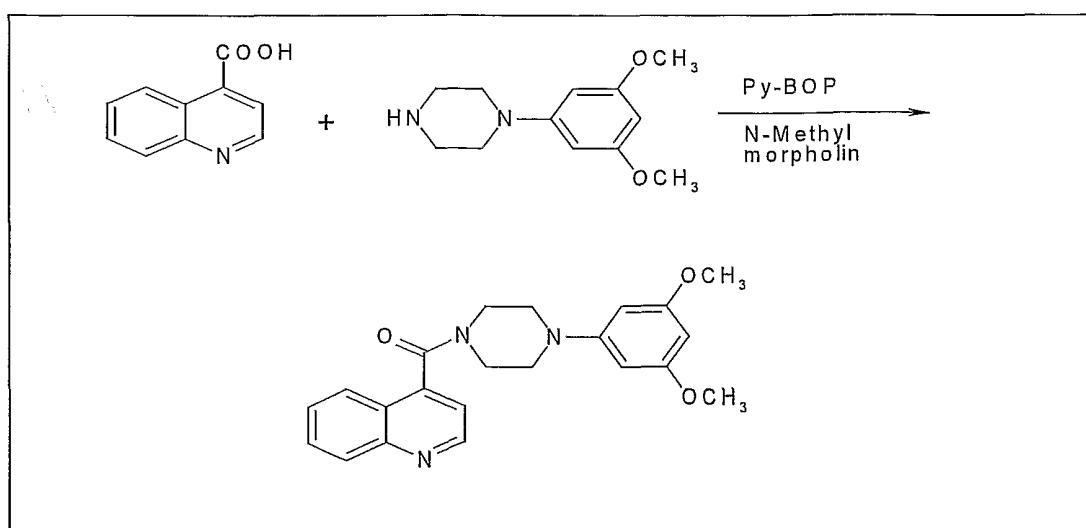
, worin R, R1, R2, R3 die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet und Y für eine Abgangsgruppe wie Halogen, Hydroxy, (C1-C6)-Alkoxy vorzugsweise Methoxy und Ethoxy, -O-Tosyl, -O-Mesyl oder Imidazolyl steht, mit einem Amin der allgemeinen Formel
 5 (3)

**Formel 3**

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

Syntheseweg:

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

Schema 1

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

5

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

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

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

25

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

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

5

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

10

Ausführungsbeispiel

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

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

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

Fp.: 146-148°C

25

1. Anti-proliferative Wirkung an verschiedenen Tumor Zelllinien

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



20

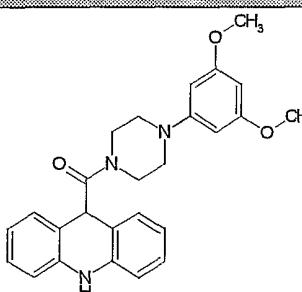
karzinomlinie MCF7 (ATCC HTB22) und die ovariale Adenokarzinomlinie SKOV-3 (ATCC HTB77). Es handelt sich hierbei um sehr gut charakterisierte, etablierte Zelllinien, die von ATCC erhalten und in Kultur genommen wurden.

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

10

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

15

D-Nummer	Struktur	XTT - Assay [C_{50} [µg/ml]]				
		MG	SKOV-3	L1210	KB/HeLa	MCF7
D-43411		429	<0.0003	<0.0003	<0.0003	>3.16

2. Methode

20 XTT-Test auf zelluläre Dehydrogenase-Aktivität

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

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

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

10

- Für das XTT-Assay werden 1mg/ml XTT (Natrium 3'-(1-(phenylaminocarbonyl)-3,4-tetrazolium]-bis(4-methoxy-6-nitro)benzensulfonsäure) in RPMI-1640 Medium ohne Phenolrot gelöst. Zusätzlich wird eine 0,383 mg/ml PMS (N-Methyl Dibenzopyrazine Methylsulfat) Lösung in Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) hergestellt. Am 15 Versuchstag 4 wird auf die Zellplatten, die inzwischen 45 h mit den Testsubstanzen inkubiert wurden, 75µl/well XTT-PMS-Mischung pipettiert. Dazu wird kurz vor Gebrauch die XTT-Lösung mit der PMS-Lösung im Verhältnis 50:1 (Vol:Vol) gemischt. Anschließend werden die Zellplatten im Begasungsbrutschrank für weitere 3h inkubiert und im Photometer die optische Dichte (OD_{490nm}) bestimmt.
- 20 Mittels der bestimmten OD_{490nm} wird die prozentuale Hemmung relativ zur Kontrolle berechnet. Die anti-proliferative Wirkung wird mittels einer Regressionsanalyse abgeschätzt.

Beispiel I

- 25 Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert.

Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt.

5

Beispiel II

Kapsel mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff 50,0 mg

10 (2) Maisstärke getrocknet 58,0 mg

(3) Milchzucker pulverisiert 50,0 mg

(4) Magnesiumstearat 2,0 mg

Summe: 160,0 mg

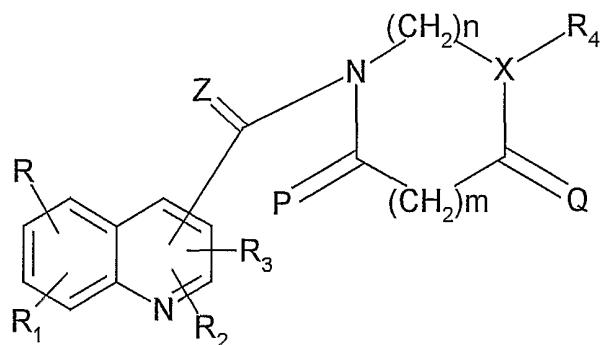
15 Herstellung:

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

Patentansprüche

1. Chinolin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel 1

5

**Formel 1**

worin

10

R, R_1, R_2, R_3 wahlweise an den Chinolin-Kohlenstoffatomen C_2 bis C_8 gebunden sein können, gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_8)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_8)-Alkylcarbonyl,

vorzugsweise Acetyl, geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_8)-Alkoxy,

Halogen, Aryl-(C_1-C_8)-alkoxy, vorzugsweise Benzyloxy oder Phenylethoxy, Nitro, Amino, Mono-(C_1-C_4)-Alkylamino, Di-(C_1-C_4)-Alkylamino,

(C_1-C_8)-Alkoxycarbonyl-amino, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonylamino-(C_1-C_8)-

alkyl, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C_1-C_6)-alkyl,

Carboxy, (C_1-C_8)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiertes (C_1-C_4)-Alkyl, vorzugsweise die Trifluormethylgruppe,

Carboxy-(C_1-C_8)-alkyl oder (C_1-C_8)-Alkoxycarbonyl-(C_1-C_6)-alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, vorzugsweise Allyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, vorzugsweise Ethinyl oder

Propargyl, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C_1-C_6)-alkyl,

vorzugsweise Cyanomethyl, Aryl, wobei der Arylrest unsubstituiert oder

ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, geradkettigem

15

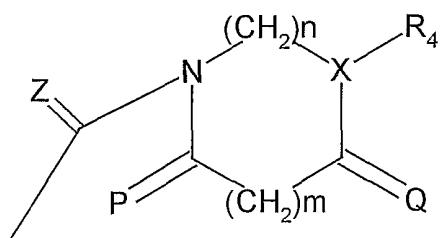
20

25

oder verzweigtem (C_1-C_8)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C_1-C_8)-Alkoxycarbonyl, vorzugsweise tert.-Butoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C_1-C_8)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, 5 Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C_1-C_4)-Alkylamino, Di-(C_1-C_4)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C_1-C_6)-alkyl substituiert sein kann, bedeuten, wobei zusätzlich R und R₁ oder R₂ und R₃ einen kondensierten aromatischen 6-Ring mit dem Chinolin-Ring unter 10 Bildung eines Acridinrings bilden können, der seinerseits wiederum mit den Resten R, R₁, R₂ und R₃ mit den vorstehend genannten Bedeutungen an beliebiger C-Atom-Ringposition substituiert sein kann;

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

15



an den C-Atomen C_2-C_8 des Chinolin-Ringgerüstes gebunden sein kann;

20

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

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

25 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl stehen, bedeutet und an dem der C=Z-Gruppe benachbarten Stickstoff-Atom ein Wasserstoff-Atom oder eine (C_1-C_6)-Alkylgruppe substituiert ist,

R₄ einen geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₂₀)-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl,

5 Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄) Alkylamino oder Di- (C₁-C₄)-Alkylamino substituiert sein kann; einen (C₆-C₁₄)-Aryl-Rest, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest oder einen ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O und S enthaltenden (C₂-C₁₀)-Heteroaryl- oder (C₂-C₁₀)-Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der

10 (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der (C₆-C₁₄)-Aryl- oder (C₂-C₁₀)-Heteroaryl -Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino,

15 (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxy, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C₁-C₂)-Alkylen-Gruppen, vorzugsweise eine

20 Methylen-Gruppe verknüpft sein können, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy,

25 geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₈)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₄) Alkylamino, Di- (C₁-C₄)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C₁-C₆)-alkyl substituiert ist, substituiert sein kann;

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

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

5

R4 einen geradkettigen oder verzweigten (C_1-C_{20})-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl, Halogen, (C_1-C_6)-Alkoxy, Amino, Mono- (C_1-C_4) Alkylamino oder Di- (C_1-C_4) -Alkylamino substituiert sein kann;

10 einen Phenylring oder einen Naphthylring, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C_1-C_8)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)-Alkoxy, Carboxy, (C_1-C_8)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C_1-C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C_1-C_8)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, 15 Mono- (C_1-C_4) -Alkylamino, Di- (C_1-C_4) -Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C_1-C_8)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C_1-C_8)-Alkoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C_1-C_8)-Alkoxy, vorzugsweise 20 Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono- (C_1-C_4) Alkylamino, Di- (C_1-C_4) -Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano- (C_1-C_6) -alkyl substituiert ist, substituiert sein können,

25 einen 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-Rest oder 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl- (C_1-C_4) -alkyl-Rest, wobei der (C_1-C_4)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro,

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

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

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

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

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

5 einen 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl,

10 Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl,

15 (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxalinyl-Rest 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxalinyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder

20 Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxalinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl,

25 (C₆-C₁₀)-Aryl, oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

30 einen 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalazinyl-Rest oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-

Phthalazinyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder

Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8- Phthalazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden

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

5 einen 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-Rest oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-

10 Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, besonders bevorzugt 2-Methyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-

15 Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit

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

20 einen 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl- oder 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-

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

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

substituiert sein kann und der 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyl-Rest unsubstituiert

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

5 einen 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyl-Rest oder 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyl-(C₁-C₄)-alkyl-Rest, wobei der (C₁-C₄)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder

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

15 einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-

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

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

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

10 einen 2-, 3-, 4-, 5,- oder 6-Pyridyl-Rest, wobei der 2-, 3-, 4-, 5,- oder 6-Pyridyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino,

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

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

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

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

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

5 einen 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-($C_1 - C_6$)-alkyl-Rest, wobei der ($C_1 - C_6$)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit ($C_1 - C_6$)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, ($C_1 - C_6$)-Alkyl, Halogen,

10 Nitro, Amino, Mono-($C_1 - C_6$)-Alkylamino, Di-($C_1 - C_6$)-Alkylamino, Hydroxy, ($C_1 - C_6$)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, ($C_1 - C_6$)-Alkoxycarbonyl, ($C_1 - C_6$)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes ($C_1 - C_6$)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, ($C_6 - C_{10}$)-Aryl, oder ($C_6 - C_{10}$)-Aryl-($C_1 - C_6$)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-($C_1 - C_6$)-alkyl-Rest, wobei der ($C_1 - C_6$)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit ($C_1 - C_6$)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, ($C_1 - C_6$)-Alkyl, Halogen,

20 Nitro, Amino, Mono-($C_1 - C_6$)-Alkylamino, Di-($C_1 - C_6$)-Alkylamino, Hydroxy, ($C_1 - C_6$)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, ($C_1 - C_6$)-Alkoxycarbonyl, ($C_1 - C_6$)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes ($C_1 - C_6$)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, ($C_6 - C_{10}$)-Aryl, oder ($C_6 - C_{10}$)-Aryl-($C_1 - C_6$)-

25 \square alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl ($C_1 - C_6$)-alkyl-Rest, wobei der ($C_1 - C_6$)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit ($C_1 - C_6$)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, ($C_1 - C_6$)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-($C_1 - C_6$)-Alkylamino, Di-($C_1 - C_6$)-Alkylamino, Hydroxy, ($C_1 - C_6$)-Alkoxy, Benzyloxy,

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

- 5 einen 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest oder 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-(C_1-C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1-C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl -Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1-C_6)-Alkylamino, Di-(C_1-C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1-C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6-C_{10})-Aryl, oder (C_6-C_{10})-Aryl-(C_1-C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 10 15 einen 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest oder 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-(C_1-C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1-C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1-C_6)-Alkylamino, Di-(C_1-C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1-C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6-C_{10})-Aryl, oder (C_6-C_{10})-Aryl-(C_1-C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 20 25 einen 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Pyrrolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Pyrrolyl-(C_1-C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1-C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Pyrrolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1-C_6)-Alkylamino, Di-(C_1-C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1-C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6-C_{10})-Aryl, oder (C_6-C_{10})-Aryl-(C_1-C_6)-alkyl substituiert sein kann;
- 30 35 einen 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-(C_1-C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1-C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1-C_6)-Alkylamino, Di-(C_1-C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-

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

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

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

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

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

25 einen 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-(C_1 - C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1 - C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit 30 Fluor substituiertes (C_1 - C_6)-

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

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

15 einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-(C_1-C_6)-alkyl-Rest, wobei der (C_1-C_6)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C_1-C_6)-Alkylamino, Di-(C_1-C_6)-Alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C_1-C_6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C_6-C_{10})-Aryl, oder (C_6-C_{10})-Aryl-(C_1-C_6)-alkyl substituiert sein kann; bedeutet.

- 25 3. Chinolin-Derivate nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R, R_1 , R_2 , R_3 , X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R4 für Phenyl steht, welches unsubstituiert oder mit ein bis fünf gleich oder verschiedenen (C_1-C_6)-Alkoxygruppen substituiert ist, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C_1-C_2)-Alkylen-Gruppen verknüpft sein können.

4. Chinolin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R₄ für 3,5-Dimethoxyphenyl steht.

5 5. Chinolin-Derivate nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R₄ die vorstehend genannten Bedeutungen besitzt, R, R₁, R₂, R₃ jeweils für ein Wasserstoffatom stehen, Z für ein Sauerstoffatom und X für ein Stickstoffatom, P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also –CH₂–) stehen, m gleich Null ist und n für die ganze Zahl 2 steht.

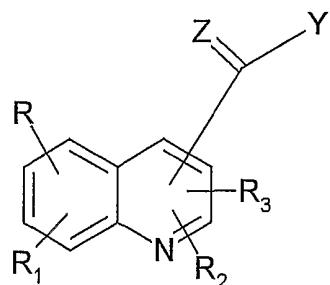
10 6. Chinolin-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁, R₂, R₃ jeweils für ein Wasserstoffatom, Z für ein Sauerstoffatom, X für ein Stickstoffatom, P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also –CH₂–) stehen, m gleich Null ist, n für die ganze Zahl 2 steht und R₄ für einen 3,5-Dimethoxyphenyl-Rest steht.

15 7. Chinolin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Arzneimittel.

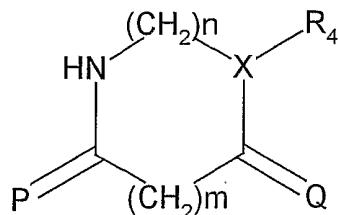
20 8. Verwendung der Chinolin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren in Säugetieren.

25 9. Verfahren zur Herstellung von Chinolin-Derivaten nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine Chinolincarbonsäure der allgemeinen Formel (2)

38

**Formel 2**

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

**Formel 3**

10

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

15

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

20

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/08261

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D215/50 A61K31/47 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 12074 A (LUEDTKE GREGORY R ;DUGAR SUNDEEP (US); LIU DAVID Y (US); SCIOS INC) 9 March 2000 (2000-03-09) examples 36,50 -----	1-3,7-11
X	US 5 804 588 A (MONTANA JOHN GARY ET AL) 8 September 1998 (1998-09-08) example 4 -----	1-11
Y	WO 95 00497 A (MERCK & CO INC ;GRAHAM SAMUEL L (US); WILLIAMS THERESA M (US)) 5 January 1995 (1995-01-05) examples 15,19 -----	1-11
Y	WO 98 00402 A (CHUNG SUN GAN ;LEE YOUNG HEE (KR); CHO EUI HWAN (KR); JOO JEONG HO) 8 January 1998 (1998-01-08) claims; examples -----	1-11



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

31 October 2001

14/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/08261

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0012074	A	09-03-2000	AU EP WO	5793699 A 1107758 A2 0012074 A2	21-03-2000 20-06-2001 09-03-2000
US 5804588	A	08-09-1998	AU AU AU AU BR BR CN CN CZ EP EP WO WO JP JP NO PL SK TR US	722472 B2 2905897 A 722662 B2 2905997 A 9709015 A 9709105 A 1219168 A 1219131 A 9803651 A3 0952832 A1 0912519 A1 9744036 A1 9744322 A1 2000510865 T 2000510866 T 985376 A 329922 A1 160598 A3 9802385 T2 5834485 A	03-08-2000 09-12-1997 10-08-2000 09-12-1997 03-08-1999 03-08-1999 09-06-1999 09-06-1999 17-03-1999 03-11-1999 06-05-1999 27-11-1997 27-11-1997 22-08-2000 22-08-2000 19-11-1998 26-04-1999 10-12-1999 21-04-1999 10-11-1998
WO 9500497	A	05-01-1995	AU AU CA EP JP WO US ZA	675145 B2 7041294 A 2165176 A1 0703905 A1 9500109 T 9500497 A1 5736539 A 9404326 A	23-01-1997 17-01-1995 05-01-1995 03-04-1996 07-01-1997 05-01-1995 07-04-1998 14-12-1995
WO 9800402	A	08-01-1998	KR KR KR KR AU AU BG BR CA CN CZ EP JP JP JP WO NO NZ PL RU SK TR US	204320 B1 204319 B1 204318 B1 197111 B1 713171 B2 3464297 A 102286 A 9706540 A 2230960 A1 1196724 A 9800593 A3 0850222 A1 3032303 B2 11501680 T 9800402 A1 980856 A 329847 A 325341 A1 2146254 C1 27598 A3 9800371 T1 6028195 A	15-06-1999 15-06-1999 15-06-1999 15-06-1999 25-11-1999 21-01-1998 31-08-1999 20-07-1999 08-01-1998 21-10-1998 15-07-1998 01-07-1998 17-04-2000 09-02-1999 08-01-1998 27-04-1998 28-01-1999 20-07-1998 10-03-2000 04-11-1998 22-06-1998 22-02-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
1001/EP 01/08261

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D215/50 A61K31/47 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 12074 A (LUEDTKE GREGORY R ;DUGAR SUNDEEP (US); LIU DAVID Y (US); SCIOS INC) 9. März 2000 (2000-03-09) Beispiele 36,50 ----	1-3,7-11
X	US 5 804 588 A (MONTANA JOHN GARY ET AL) 8. September 1998 (1998-09-08) Beispiel 4 ----	1-11
Y	WO 95 00497 A (MERCK & CO INC ;GRAHAM SAMUEL L (US); WILLIAMS THERESA M (US)) 5. Januar 1995 (1995-01-05) Beispiele 15,19 ----	1-11
Y	WO 98 00402 A (CHUNG SUN GAN ;LEE YOUNG HEE (KR); CHO EUI HWAN (KR); JOO JEONG HO) 8. Januar 1998 (1998-01-08) Ansprüche; Beispiele -----	1-11

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
31. Oktober 2001	14/11/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Menegaki, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nales Aktenzeichen
I . . , EP 01/08261

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