

KIVONAT

előadás az előállításukra
Új heteroaril származékok és gyógyszerként való alkalmazásuk

Jelen találmány az (I) általános képlet szerinti új heteroaril származékokra, ezek előállítási eljárására, gyógyszerként való alkalmazására és főként tumorok kezelésére használható gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amely gyógyszerkészítmények hatóanyagként, legalább egy (I) általános képletű quinolin származékot vagy ennek gyógyszerészetiileg elfogadható sóját tartalmazzák, szükség szerint a szokásos, gyógyszerészetiileg elfogadható segédanyagokkal, adalékokkal és vivőanyagokkal együtt.

Az (I) általános képlet szerinti quinolin származékok előállíthatóak egy quinolin karbonsav aminnal való reagáltatásával.

Az (I) általános képletben

R_1, R_2, R_3 jelentése többek között halogénatom, alkilcsoport, cikloalkil-, alkilkarbamil-, acetil-, alkoxycsoport, halogénatom, aril-alkoxi-, nitró-, aminoalkil-, alkoxikarbamidaminó-, ciano-, alkén-, alkín-, cianoalkil-, arilcsoport;

Z jelentése oxigén vagy kénatom;

P és Q jelentése oxigénatom vagy halogénatom;

X jelentése nitrogénatom;

n és m értéke 0-3-ig terjedő egész szám;

R_4 jelentése alkilgyök, amely lehet felcsoport vagy felcsoporttal vagy addit eseten substituírt, vagy heteroarilalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport

TK

A2

1:1:170

75.960/SZE

eljárás az előállításukra**Új heteroaril származékok és gyógyszerként való alkalmazásuk****KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

Jelen találmány az (I) általános képlet szerinti új heteroaril származékokra, ezek előállítási eljárására és gyógyszerként való alkalmazására vonatkozik, főként tumorok kezelésére.

A találmány egy szempontja szerint a találmány az (I) általános képlet szerinti quinolin származékokra, amely általános képletben:

R, R₁, R₂ és R₃ bármelyikhez kapcsolódhat a quinolin 2-8-as szénatomjai közül, lehetnek egyformák, vagy különbözőek, és egymástól függetlenül a jelentésük lehet hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkylkarbonilcsoport, előnyösen acetyl csoport, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxycsoport, halogénatom, aryl-1-8 szénatomos alkoxycsoport, előnyösen benziloxi- vagy feniletyl oxycsoport, nitro-, amino- mono-(1-4 szénatomos alkyl)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkyl)-amino-, 1-8 szénatomos alkylkarbonilamino-, 1-6 szénatomos alkylkarbonilamino-1-8 szénatomos alkyl-, ciano-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkyl-, karboxil-, 1-8 szénatomos alkylkarbonilcsoport, olyan 1-4 szénatomos alkylcsoport, amelyet egy vagy több fluoratom szubsztituál; előnyösen trifluormetyl csoport, karboxil-1-8 szénatomos alkyl- vagy 1-8 szénatomos alkylkarbonil-1-6 szénatomos alkyl-, 2-6 szénatomos alkenyl csoport, előnyösen allyl csoport, 2-6 szénatomos

alkinilcsoport, előnyösen etinil- vagy propargilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú ciano-1-6 szénatomos alkilcsoport, előnyösen cianometilcsoport, arilcsoport, amely arilgyök lehet telítetlen vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált ugyanazokkal vagy különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituens lehet halogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, karboxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxikarbonil-csoport, előnyösen terc-butoxikarbonilcsoport, trifluormetil-, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxicssoport, előnyösen metoxi- vagy etoxicssoport, benziloxi-, nitro-, amino-, mono-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, ciano-, egyenes vagy elágazó láncú ciano-1-6 szénatomos alkilcsoport; ezen felül továbbá, az R, R₁ vagy R₂ és R₃ általános képletű csoportok egy fuzionált 6 tagú aromás gyűrűt alkothatnak az, egy akridin gyűrűt alkotó quinolin gyűrűvel amelyet a maga részéről bármelyik, a gyűrűt alkotó szénatomján szubsztituálhatnak az R, R₁, R₂ és R₃ gyökök, amelyek jelentése megegyezik a korábban megadottakkal;

Z jelentése oxigén- vagy kénatom és a quinolin heterociklus (Ia) általános képletű szubsztituense a quinolin gyűrű vázát alkotó 2-8-as szénatomok bármelyikéhez kapcsolódhat;

P és Q jelentése egymástól függetlenül oxigénatom vagy mind-egyik esetben két hidrogénatom (azaz egy -CH₂- csoport);

X jelentése nitrogénatom vagy egy C-R₅ általános képletű csoport, amely általános képletben R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

n és m egymástól függetlenül egy, 0-tól 3-ig terjedő egész számot jelent azzal a megkötéssel, hogy abban az esetben, ha n értéke 0, akkor X jelentése egy CR₅R₆ általános képletű cso-

port, amely általános képletben R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és hogy a $C=Z$ általános képletű csoport melletti nitrogénatomot egy hidrogénatom vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport szubsztituálja;

R_4 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-20 szénatomos alkilgyök, amely lehet telített vagy 1-től 3-ig terjedő kettős és/vagy hármaskötéssel telítetlen, és amelyik lehet szubsztituálatlan vagy kívánt esetben szubsztituált ugyanazon vagy másik szénatomokon 1, 2 vagy több aril-, heteroarilcsoporttal, halogénatommal, ciano-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, mono-(1-4 szénatomos alkil)-amino- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-aminocsoporttal; 6-14 szénatomos aril-, 6-14 szénatomos aril-1-4 szénatomos alkilgyök vagy 2-10 szénatomos heteroaril- vagy 2-10 szénatomos heteroaril-1-4 szénatomos alkilgyök, amelyek egy vagy több heteroatomot tartalmaznak, amely heteroatom nitrogén, oxigén és kén lehet, és amely gyökökben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól eltérő szubsztituensekkel, amely szubsztituens 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom és oxocsoport ($=O$) lehet, és amely 6-14 szénatomos aril- vagy a 2-10 szénatomos heteroaril csoport lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált egyforma vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituens lehet egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatom, ciano-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, 1-6 szénatomos alkoxi-, karboxil-, 1-8 szénatomos alkoxikarbonil-, egyenes vagy elágazó láncú egy

vagy több fluoratómmal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxi-, előnyösen metoxi- vagy etoxics csoport amelyekben a szomszédos oxigénatom szintén kapcsolódhat 1-2 szénatomos alkilén-csoportokhoz, előnyösen metilén-csoportokhoz, benziloxi-, nitro-, amino-, mono-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, arilcsoport amely a maga részéről lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól eltérő szubsztituensekkel, amely szubsztituens lehet egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, karboxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxikarbonil-, trifluormetil-, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxics csoport, előnyösen metoxi- vagy etoxics csoport, benziloxi-, nitro-, amino-, mono-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, ciano-, egyenes vagy elágazó láncú ciano-1-6 szénatomos alkilcsoport; ezek szerkezeti izomerjeire és sztereoizomerjeire, főként tautomerjeire, diasztereomerjeire és enantiomerjeire, valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sóira, főként sav addíciós sóira vonatkozik.

Így, például az (I) általános képlet szerinti azon vegyületeket, amelyek egy vagy több királis központtal rendelkeznek és amelyek racemátként vannak jelen, általános ismert eljárásokkal, per se optikai izomerjeikre választhatjuk szét, azaz enantiomerjeikre és diasztereomerjeikre. A szétválasztást kivitelezhetjük oszlopon a királis fázisok szerint, vagy egy optikailag aktív oldószerből történő átkristályosítással, vagy egy optikailag aktív reagenssel, például egy optikailag aktív alkohollal elvégzett deriválással amit a gyök eltávolítása követ.

A találmány szerinti (I) általános képletű quinolin származékokat ezen felül szervetlen vagy szerves savakkal átalakíthatjuk sóvá, gyógyszerészeti alkalmazásra főként gyógyszerészetileg elfogadható sókká. Erre a célra megfelelő savak, például a sósav, hidrogén bromid, kénsav, foszforsav, fumársav, borostyánkősav, tejsav, citromsav, ecetsav, borkősav, almasav, embonsav, malonsav, trifluorecetsav vagy a maleinsav.

Ezenfelül a találmány szerinti (I) képletű vegyületeket, amennyiben egy kellően savas csoportot, például egy karboxilcsoportot is tartalmaznak, kívánt esetben szerves vagy szervetlen bázis alkalmazásával, átalakíthatjuk sóvá, gyógyszerészeti alkalmazásra főként gyógyszerészetileg elfogadható sókká. Erre a célra alkalmas bázisok, például a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, kalcium-hidroxid, lizin, ciklohexamin, etanolamin, dietanolamin és a trietanolamin.

A találmány egy előnyös megvalósításában az (I) általános képlet szerinti azon quinolin származékokra, amelyekben R , R_1 , R_2 , R_3 , X , Z , P , Q n és m jelentése a fent megadottaknak felel meg, és R_4 jelentése:

egy egyenes vagy elágazó láncú 1-20 szénatomos alkil gyök, amely lehet telített és 1-3 kettős és/vagy hármas kötéssel telítetlen, lehet szubsztituálatlan vagy amelyet kívánt esetben ugyanazon vagy másik szén atomon 1, 2 vagy több aril-, heteroarilcsoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, mono-(1-4 szénatomos alkil)-amino- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-aminocsoport szubsztituál;

továbbá egy fenil- vagy egy naftil gyűrű amelyek mindegyike lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól eltérő szubsztituensekkel, például egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-, 3-7

szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, karboxil-, 1-8 szénatomos alkoxikarbonil-, egyenes vagy elágazó láncú, egy vagy több fluoratommal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen a trifuormetilcsoporttal, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxi-, előnyösen metoxi- vagy etoxicssoporttal, amelyben a szomszédos oxigénatomok kapcsolódhatnak 1-2 szénatomos alkiléncsoportokhoz, előnyösen egy metiléncsoportoz; benziloxi-, nitro-, amino-, mono-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, arilcsoporttal, amelyek a maguk részéről lehetnek szubsztituálatlanok vagy egy- vagy többszörösen szubsztituáltak azonos vagy egymástól eltérő szubsztituensekkel, például egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, karboxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxikarbonilcsoporttal, trifuormetil-, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxi-, előnyösen metoxi- vagy etoxicssoporttal, benziloxi-, nitro-, amino-, mono-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, ciano-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal;

egy 2-, 4-, 5- vagy 6-pirimidinil gyök vagy egy 2-, 4-, 5-, vagy 6-pirimidinil-1-4 szénatomos alkil gyök, amely 1-4 szénatomos alkil gyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen, azonos vagy egymástól eltérő szubsztituenssel például 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, oxocsoporttal (=O) szubsztituált, és a 2-, 4-, 5-, vagy 6-pirimidinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-3 db, azonos vagy egymástól eltérő szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituensként például hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot, nitro-, amino-, mono-(1-6 szén-

atomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, 6-10 szénatomos aril-, 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkil-, vagy fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifuormetilcsoportot alkalmazunk;

egy 3-, 4-, 5- vagy 6-piridazinilcsoport vagy egy 3-, 4-, 5- vagy 6-piridazinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot és oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és a 3-, 4-, 5- vagy 6-piridazinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-3 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 3-, 5- vagy 6- pirazinilcsoport vagy egy 2-, 3-, 5- vagy 6-pirazinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és a 2-, 3-, 5- vagy 6-pirazinilgyök lehet szubsztituálatlan

vagy 1-3 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-cinnolinilcsoport vagy egy 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-cinnolinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és a 3-, 4-, 5-, 6-, 7 vagy 8-cinnolinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-5 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-quinazolinilcsoport vagy egy 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-quinazolinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet

szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és/vagy a 2-, 4-, 5-, 6-, 7 vagy 8-quinazolinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-5 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 3-, 5-, 6-, 7- vagy 8-quinoxalinilcsoport vagy egy 2-, 3-, 5-, 6-, 7- vagy 8-quinoxalinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és/vagy a 2-, 3-, 5-, 6-, 7 vagy 8-quinoxalinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-5 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen

szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-ftalazinilcsoport vagy egy 1-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-ftalazinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és/vagy az 1-, 4-, 5-, 6-, 7 vagy 8-ftalazinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-5 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluor-atommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen egy trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-quinolilcsoport vagy egy 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-quinolil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7 vagy 8-quinolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-6 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport,

előnyösen metilcsoport, még előnyösebben 2-metilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izoquinolilcsoport vagy egy 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izoquinolil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és az 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7 vagy 8-izoquinolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-6 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 6-, 8- vagy 9-[9H]-purinilcsoport vagy egy 2-, 6-, 8- vagy 9-[9H]-purinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző

szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és a 2-, 6-, 8- vagy 9-[9H]-purinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-3 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 6-, 7- vagy 8-[7H]-purinilcsoport vagy egy 2-, 6-, 7- vagy 8-[7H]-purinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és a 2-, 6-, 7 vagy 8-[7H]-purinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-3 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-akridinilcsoport vagy egy 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-akridinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és az 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-akridinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-8 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-fenantridinilcsoport vagy egy 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-fenantridinil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és az 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-fenantridinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-8 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-

6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-piridilcsoport, amely lehet szubsztituálatlan vagy 1-4 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-piridinil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és/vagy a 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-piridinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-4 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos

alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 3-, 4- vagy 5-tienilcsoport vagy egy 2-, 3-, 4- vagy 5-tienil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és a 2-, 3-, 4- vagy 5-tienilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-3 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 4- vagy 5-tiazolilcsoport vagy egy 2-, 4- vagy 5-tiazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és a 2-, 4- vagy 5-tiazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-2 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6

szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 3-, 4- vagy 5-izotiazolilcsoport vagy egy 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és a 3-, 4- vagy 5-izotiazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-2 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolilcsoport vagy egy 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként

1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és a 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-4 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolilcsoport vagy egy 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és az 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-3 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolilcsoport vagy egy 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és az 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-3 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 2-, 3-, 4- vagy 5-pirrolilcsoport vagy egy 1-, 2-, 3-, 4- vagy 5-pirrolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és az 1-, 2-, 3-, 4- vagy 5-pirrolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-4 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos

alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 3- vagy 5-[1.2.4]-triazolilcsoport vagy egy 1-, 3- vagy 5-[1.2.4]-triazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és az 1-, 3- vagy 5-[1.2.4]-triazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-2 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 4- vagy 5-[1.2.3]-triazolilcsoport vagy egy 1-, 4- vagy 5-[1.2.3]-triazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és az 1-, 4- vagy 5-[1.2.3]-triazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-2 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidro-

génatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1- vagy 5-[1H]-tetrazolilcsoport vagy egy 1- vagy 5-[1H]-tetrazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és az 1- vagy 5-[1H]-tetrazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy, hidrogénatommal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilaminocsoporttal, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoporttal, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált;

egy 2- vagy 5-[2H]-tetrazolilcsoport vagy egy 2- vagy 5-[2H]-tetrazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk;

zunk, és a 2- vagy 5-[2H]-tetrazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy, hidrogénatommal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilaminocsoporttal, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoporttal, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált;

egy 2-, 4- vagy 6-[1.3.5]-triazinilcsoport vagy egy 2-, 4- vagy 6-[1.3.5]-triazinil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és a 2-, 4- vagy 6-[1.3.5]-triazinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-2 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 4- vagy 5-oxazolilcsoport vagy egy 2-, 4- vagy 5-oxazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy több-

szörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és a 2-, 4- vagy 5-oxazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-2 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 3-, 4- vagy 5-izoxazolilcsoport vagy egy 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és a 3-, 4- vagy 5-izoxazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-2 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen

trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolilcsoport vagy egy 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és az 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-6 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluor-atommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

ezek izomerjeire, főként tautomerjeire, diasztereomerjeire és enantiomerjeire, továbbá gyógyszerészetileg elfogadható sóira, főként ezek sav addíciós sóira vonatkozik.

A találmány egy további megvalósításában az (I) általános képlet szerinti azon quinolin származékokra vonatkozik, amely szerkezeti képletben R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n és m jelentése a korábban megadottaknak felel meg, R₄ jelentése szubsztituálatlan vagy 1-5 db, azonos vagy egymástól különböző 1-6 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált fenilcsoport, amelyben a szomszédos oxigénatomok 1-2 szénatomos alkiléncsoportokhoz kapcsolódhatnak.

A találmány egy további megvalósításában az (I) általános képlet szerinti azon quinolin származékokra vonatkozik, amely szerkezeti képletben R , R_1 , R_2 , R_3 , X , Z , P , Q , n és m jelentése a korábban megadottaknak felel meg, R_4 jelentése egy 3,5-dimetoxifenilcsoport.

A találmány egy további megvalósításában az (I) általános képlet szerinti azon quinolin származékokra vonatkozik, amely szerkezeti képletben R_4 jelentése a korábban megadottaknak felel meg, R , R_1 , R_2 , R_3 mindegyike hidrogénatom, X jelentése nitrogénatom, Z jelentése oxigénatom, P és Q mindegyike két hidrogénatomot jelent (azaz egy $-CH_2-$ csoportot), m értéke 0, n értéke pedig 2.

A találmány egy további megvalósításában az (I) általános képlet szerinti azon quinolin származékokra vonatkozik, amely szerkezeti képletben R , R_1 , R_2 , R_3 mindegyike hidrogénatom, Z jelentése oxigénatom, X jelentése nitrogénatom, P és Q mindegyike két hidrogénatomot jelent (azaz egy $-CH_2-$ csoportot) m értéke 0, n értéke 2, R_4 jelentése pedig egy 3,5-dimetoxifenilgyök.

A találmány egy további szempontja szerint egy, az (I) általános képlet szerinti quinolin származékok előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik, amely eljárás során a (II) általános képletű quinolin karbonsavat, amely általános képletben R , R_1 , R_2 és R_3 jelentése a korábban megadottaknak felel meg, Z jelentése oxigén- vagy kénatom, Y olyan távozó csoportot jelent, mint egy hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, ami előnyösen egy metoxi- vagy etoxicsoport, halogénatom, $-O-$ tozil-, $-O-$ mezil- vagy imidazolilcsoport, reagáltatjuk a (III) általános képlet szerinti aminnal, amely általános képletben R_4 , X , P , Q , m és n jelentése a korábban megadottaknak felel meg, és amely

eljárásban, szükség szerint alkalmazunk oldószereket és segédanyagokat, és így megkapjuk a kívánt quinolin származékokat.

Előállítási eljárás

Az (I) általános képlet szerinti vegyületeket az 1. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

A (II) és (III) általános képletű kiindulási vegyületeket beszerezhetjük kereskedelmi forgalomban, vagy előállíthatjuk ezeket ismert eljárásokkal per se. A (II) és a (III) általános képlet szerinti kiindulási vegyületek hasznos intermedierek az (I) általános képlet szerinti quinolin származékok találmány szerinti előállításában.

A szükség szerint alkalmazásra kerülő oldószerek, segédanyagok és a reakció paraméterei, például a reakció hőmérséklete és ideje szakember számára nyilvánvalóak.

A találmány szerinti (I) általános képletű quinolin származékok gyógyszerként alkalmazhatóak, főként tumor ellenes hatásuk következtében emlősök, főleg ember, de úgyszintén háziállatok, például ló, szarvasmarha, kutya, macska, nyúl, birka, baromfi, stb. kezelésében.

A találmány egy további szempontja szerint egy emlősökben, főleg emberben a tumorok leküzdésére irányuló eljárásra is vonatkozik, amely eljárás során az emlősnek beadjuk az (I) általános képletű legalább egy quinolin származék tumor kezelésére hatásos mennyiségét. A találmány szerinti quinolin származék kérdéses, a kezelés során beadásra szánt terápiásan hatékony mennyisége többek között az onkózis súlyosságától, a beteg életkorától és nemétől, a beadás módjától és a kezelés időtartamától függ. A beadás lehet orális, rektális, száj

nyálkahártyájáról történő (például szublingvális), parenterális (például szubkután, intramuszkuláris, intradermális vagy intravénás), külsőleges vagy transzdermális.

A találmány egy további szempontja szerint tumorok kezelésére alkalmazható gyógyszerkészítményekre is vonatkozik, amely gyógyszerkészítmények hatóanyagként az 1-4 igénypon-
tok szerinti, legalább egy quinolin származékot vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazzák, szükség szerint szokásos gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokkal, adalékokkal és vivőanyagokkal együtt. A gyógyszerkészítmények lehetnek szilárd, félszilárd, folyékony vagy aeroszol készítmények. Megfelelő szilárd gyógyszerkészítmény forma például a kapszula, por, granulátum és a tablettá. Megfelelő félszilárd gyógyszerkészítmény forma például a kenőcs, krém, gél, paszta, szuszpenzió, valamint az o/v és v/o emulziók. Megfelelő folyékony gyógyszerkészítmény forma például a steril, vi-
zes, parenterális beadásra alkalmas, a beteg vérével izotóniás injekció.

A találmányt a továbbiakban, a korlátozás igénye nélkül példákkal szemléltetjük.

Példák

1-(3,5-dimetoxifenil)-4-(4-quinolil-karbonil)piperazin

2 g (11,5 mól) quinolin-4-karbonsavat elszuszpendáltunk 80 ml DMF-ben. Keverés közben a szuszpenzióhoz hozzáadtunk 1,74 g (17,2 mól) N-metilmorfolint, majd 8,95 g (17,2 mól) Py-BOP (1-benzotriazolil-tripirrolidinofoszfonium-hexafluorfoszfát) és 2,56 g (11,5 mól) 1-(3,5-dimetoxifenil)-piperazin 25 ml DMF-ben lévő oldatát. A keveréket szobahőmérsékleten 12 órán át

kevertettük majd a DMF-et csökkentett nyomáson ledesztilláltuk és a maradékot szilícium-dioxid oszlopon tisztítottuk (Kieselgel 60, gyártó: Merck AG Darmstadt) mobil fázisként diklórmétán/metanol/25%-os ammónia (90:10:1) elegyét alkalmazva.

Kinyerés: 3,4 g (az elméleti mennyiség 78,3 %-a)

olvadáspont: 146-148°C

1. A sejtburjánzást gátló hatás vizsgálata különböző sejt kultúrákban

A D-43411 anyag sejtburjánzás gátló hatását vizsgáltuk a sejtburjánzás vizsgálatához szokásosan alkalmazott sejt kultúrákban. Az általunk kivitelezett vizsgálatban a sejtek dehidrogenáz aktivitását mértük, amely alkalmas módszer a sejtek vitalitásának, és közvetetten, számának meghatározására. Humán méhnyakrák KB/HeLa (ATCC/CCL17), patkány limfocita leukémia L1210 (ATCC CCL-219), humán emlőrák MCF-7 (ATCC HTB22) és ovárium adenokarcinoma SKOV-3 (ATCC HTB77) sejt kultúrákat használtunk a vizsgálatokhoz. Ezek nagyon jól jellemezhető, elfogadott sejt kultúrák amelyeket az ATCC-től szereztünk be és tenyésztettük.

A vizsgálati eredményeket az 1. táblázat tartalmazza, amelyből látható a D-43411 igen markáns sejtburjánzás gátló hatékonysága az SKOV-3, L-1210 és a HELA/KB sejt kultúrákban. Az MCF7 sejt kultúra különösen lassú növekedésének következtében a D-43411 egy 48 órás vizsgálati periódusban gyenge hatást mutat (3,16 µg/ml koncentrációban 18%-os gátlás, amit >3,16-nak jelölünk).

1. táblázat

In-vitro citotoxicitás vizsgálata sejt kultúrákban

(az értékeket 5 minta koncentrációjából határoztuk meg)

D szám	szerkezet	XTT vizsgálat IC ⁵⁰ [µg/ml]				
		MW	SKOV-3	L1210	KB/HeLa	MCF7
D-43411		429	<0,0003	<0,0003	<0,0003	>3,16

2. Eljárás

XTT- teszt a sejtek dehidrogenáz aktivitásának meghatározására

A kitapadva növekvő tumor sejteket a HeLa/KB, a SKOV-3 és az MCF7 sejt kultúrákban valamint az L1210 leukémia sejt kultúrában szuszpenzióban, standard körülmények között, gáz bemenettel ellátott inkubátorban, 37°C hőmérsékleten, 5%-os CO₂ és 95% nedvességtartalmú levegőben tenyésztettük. A vizsgálat első napján a kitapadó sejteket leválasztottuk tripszines EDTA alkalmazásával, majd centrifugálással pelletizáltuk. A sejt pelleteteket ezután RPMI tenyésztő közegben újra szuszpendáltuk és a megfelelő számú sejt mennyiségeket 96 rezervoáros mikrotitráló lemezre helyeztük. A lemezeket ezután egy éjszákára a gáz bemenettel ellátott inkubátorba helyeztük. A vizsgálati anyagokból a vizsgálat 2. napján szokványos DMSO oldatokat készítettünk, és megfelelő koncentrációra hígítottuk ezeket a sejt kultúrák tenyésztő oldatával. Ezt az oldatot aztán hozzáadtuk a gáz bemenettel ellátott inkubátorban lévő sejtekhez amelyeket ezután 45 órán át inkubáltunk. Azokat a sejteket, amelyeket nem kezeltünk a hatóanyaggal, kontrolként használtuk.

Az XTT vizsgálatához feloldottunk 1 mg/ml XTT-t (nátrium-3'-[1-(fenilaminokarbonil)-3,4-tetrazolium]-bisz(4-metoxi-6-nitro)benzolszulfonsav) fenol vöröset nem tartalmazó RPMI-1640 közegben. Ezen felül elkészítettük a PMS (N-metildibenzopirazin-metilszulfát) 0,383 mg/ml-es oldatát foszfáttal puffereelt sóoldatban (PBS). A vizsgálat 4. napján az XTT-PMS elegyből tartályonként 75 µl-t pipettáztunk a sejtekhez, amelyeket ezután a vizsgálati anyaggal tovább inkubáltunk 45 órán át. Végezetül az XTT oldatot, röviddel az alkalmazás előtt, 50:1 arányban összekevertük a PMS oldattal. A sejteket tartalmazó rezervoárokat a gáz bemenettel ellátott inkubátorban tovább inkubáltuk még 3 órán át, ezután egy fotométerrel megmértük az optikai sűrűségüket (OD_{490nm}).

Az OD_{490nm} segítségével kiszámítottuk a kontrolhoz viszonyított százalékos gátlási értékeket. A sejtburjánzás gátló hatást regressziós analízissel határoztuk meg.

1. példa

50 mg hatóanyagot tartalmazó tabletta

összetétel:

(1) hatóanyag	50,0 mg
(2) laktóz	98,0 mg
(3) kukorica keményítő	50,0 mg
(4) polivinilpirrolidon	15,0 mg
(5) magnézium-stearát	2,0 mg
összesen:	215,0 mg

Technológia:

Az (1), (2) és (3) anyagokat összekevertük és a (4) vizes oldatával granuláltuk. A megszárított granulátumot összekevertük (5)-tel, és ezt a keveréket tablettáztuk.

2. példa

50 mg hatóanyagot tartalmazó kapszula

Összetétel:

(1) hatóanyag	50,0 mg
(2) kukorica keményítő (száraz)	58,0 mg
(3) laktóz por	50,0 mg
(4) magnézium-stearát	2,0 mg
összesen:	160,0 mg

Technológia:

Az (1) és (3) anyagokat együtt megőröltük. Az őrlött keveréket hozzáadtuk erélyes keverés közben a (2) és (4) anyagok keverékéhez. Ezután ezt a port egy kapszulatöltő berendezésen beletöltöttük 3-as méretű kemény zselatin kapszulákba.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képlet szerinti quinolin származékok, amely általános képletben:

R , R_1 , R_2 és R_3 bármelyikhez kapcsolódhat a quinolin 2-8-as szénatomjai közül, lehetnek egyformák, vagy különbözőek, és egymástól függetlenül a jelentésük lehet hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkylkarbonilcsoport, előnyösen acetyl csoport, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxycsoport, halogénatom, aril-1-8 szénatomos alkoxycsoport, előnyösen benziloxi- vagy feniletyl oxycsoport, nitro-, amino- mono-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, 1-8 szénatomos alkoxikarbonilamino-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-1-8 szénatomos alkil-, ciano-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-, karboxil-, 1-8 szénatomos alkoxikarbonilcsoport, olyan 1-4 szénatomos alkylcsoport, amelyet egy vagy több fluoratom szubsztituál; előnyösen trifluormetyl csoport, karboxil-1-8 szénatomos alkil- vagy 1-8 szénatomos alkoxikarbonil-1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenylcsoport, előnyösen allyl csoport, 2-6 szénatomos alkinylcsoport, előnyösen etinyl- vagy propargyl csoport, egyenes vagy elágazó láncú ciano-1-6 szénatomos alkylcsoport, előnyösen cyanometyl csoport, aryl csoport, amely aril gyök lehet telítetlen vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált ugyanazokkal vagy különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituens lehet halogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, karboxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxikarbonil-csoport, előnyösen

terc-butoxikarbonilcsoport, trifluormetil-, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxicssoport, előnyösen metoxi- vagy etoxicssoport, benziloxi-, nitro-, amino-, mono-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, ciano-, egyenes vagy elágazó láncú ciano-1-6 szénatomos alkilcsoport; ezen felül továbbá, az R, R₁ vagy R₂ és R₃ általános képletű csoportok egy fuzionált 6 tagú aromás gyűrűt alkothatnak az, egy akridin gyűrűt alkotó quinolin gyűrűvel amelyet a maga részéről bármelyik, a gyűrűt alkotó szénatomján szubsztituálhatnak az R, R₁, R₂ és R₃ gyökök, amelyek jelentése megegyezik a korábban megadottakkal;

Z jelentése oxigén- vagy kénatom és a quinolin heterociklus (Ia) általános képletű szubsztituense a quinolin gyűrű vázát alkotó 2-8-as szénatomok bármelyikéhez kapcsolódhat;

P és Q jelentése egymástól függetlenül oxigénatom vagy mind-egyik esetben két hidrogénatom (azaz egy -CH₂- csoport);

X jelentése nitrogénatom vagy egy C-R₅ általános képletű csoport, amely általános képletben R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

n és m egymástól függetlenül egy, 0-tól 3-ig terjedő egész számot jelent azzal a megkötéssel, hogy abban az esetben, ha n értéke 0, akkor X jelentése egy CR₅R₆ általános képletű csoport, amely általános képletben R₅ és R₆ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és hogy a C=Z általános képletű csoport melletti nitrogénatomot egy hidrogénatom vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport szubsztituálja;

R₄ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-20 szénatomos alkilgyök, amely lehet telített vagy 1-től 3-ig terjedő kettős és/vagy hármaskötéssel telítetlen, és amelyik lehet

szubsztituálatlan vagy kívánt esetben szubsztituált ugyanazon vagy másik szénatomokon 1, 2 vagy több aril-, heteroarilcsoporttal, halogénatommal, ciano-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, mono-(1-4 szénatomos alkil)-amino- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-aminocsoporttal; 6-14 szénatomos aril-, 6-14 szénatomos aril-1-4 szénatomos alkilgyök vagy 2-10 szénatomos heteroaril- vagy 2-10 szénatomos heteroaril-1-4 szénatomos alkilgyök, amelyek egy vagy több heteroatomot tartalmaznak, amely heteroatom nitrogén, oxigén és kén lehet, és amely gyökökben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól eltérő szubsztituensekkel, amely szubsztituens 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom és oxocsoport (=O) lehet, és amely 6-14 szénatomos aril- vagy a 2-10 szénatomos heteroaril csoport lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált egyforma vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituens lehet egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatom, ciano-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, 1-6 szénatomos alkoxi-, karboxil-, 1-8 szénatomos alkoxikarbonil-, egyenes vagy elágazó láncú egy vagy több fluoratómmal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxi-, előnyösen metoxi- vagy etoxics csoport amelyekben a szomszédos oxigénatom szintén kapcsolódhat 1-2 szénatomos alkilénecsoportokhoz, előnyösen metilénecsoportokhoz, benziloxi-, nitro-, amino-, mono-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, arilcsoport amely a maga részéről lehet szubsztituálatlan vagy

egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól eltérő szubsztituensekkel, amely szubsztituens lehet egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, karboxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxikarbonil-, trifluormetil-, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxicsoport, előnyösen metoxi- vagy etoxicsoport, benziloxi-, nitro-, amino-, mono-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, ciano-, egyenes vagy elágazó láncú ciano-1-6 szénatomos alkilcsoport;

ezek szerkezeti izomerjei és sztereoizomerjei, főként tautomerjei, diasztereomerjei és enantiomerjei, valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, főként sav addíciós sói.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű quinolin származékok, amelyek általános képletben R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q n és m jelentése a fent megadottaknak felel meg, és R₄ jelentése:

egy egyenes vagy elágazó láncú 1-20 szénatomos alkil gyök, amely lehet telített és 1-3 kettős és/vagy hármas kötéssel telítetlen, lehet szubsztituálatlan vagy amelyet kívánt esetben ugyanazon vagy másik szén atomon 1, 2 vagy több aril-, heteroarilcsoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, mono-(1-4 szénatomos alkil)-amino- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-aminocsoport szubsztituál;

egy fenil- vagy egy naftil gyűrű amelyek mindegyike lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól eltérő szubsztituensekkel, például egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, ciano-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, 1-6 szénatomos alkoxi-, karboxil-, 1-8 szénatomos alkoxikarbonil-, egyenes vagy elágazó láncú,

egy vagy több fluoratómmal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen a trifluormetilcsoporttal, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxi-, előnyösen metoxi- vagy etoxicssoporttal, benziloxi-, nitro-, amino-, mono-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, arilcsoporttal, amelyek a maguk részéről lehetnek szubsztituálatlanok vagy egy- vagy többszörösen szubsztituáltak azonos vagy egymástól eltérő szubsztituensekkel, például egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, karboxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxikarbonilcsoporttal, trifluormetil-, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxi-, előnyösen metoxi- vagy etoxicssoporttal, benziloxi-, nitro-, amino-, mono-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, ciano-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal;

egy 2-, 4-, 5- vagy 6-pirimidinilcsoport vagy egy 2-, 4-, 5-, vagy 6-pirimidinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amely 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen, azonos vagy egymástól eltérő szubsztituenssel például 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatómmal, oxocsoporttal (=O) szubsztituált, és a 2-, 4-, 5-, vagy 6-pirimidinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-3 db, azonos vagy egymástól eltérő szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituensként például hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, 6-10 szénatomos aril-, 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkil-,

vagy fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoportot alkalmazunk;

egy 3-, 4-, 5- vagy 6-piridazinilcsoport vagy egy 3-, 4-, 5- vagy 6-piridazinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot és oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és a 3-, 4-, 5- vagy 6-piridazinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-3 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 3-, 5- vagy 6-pirazinilcsoport vagy egy 2-, 3-, 5- vagy 6-pirazinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és a 2-, 3-, 5- vagy 6-pirazinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-3 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-,

hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyöse trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-cinnolinilcsoport vagy egy 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-cinnolinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és a 3-, 4-, 5-, 6-, 7 vagy 8-cinnolinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-5 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-quinazolinilcsoport vagy egy 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-quinazolinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalma-

zunk, és/vagy a 2-, 4-, 5-, 6-, 7 vagy 8-quinazolinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-5 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 3-, 5-, 6-, 7- vagy 8-quinoxalinilcsoport vagy egy 2-, 3-, 5-, 6-, 7- vagy 8-quinoxalinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és/vagy a 2-, 3-, 5-, 6-, 7 vagy 8-quinoxalinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-5 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-ftalazinilcsoport vagy egy 1-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-ftalazinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és/vagy az 1-, 4-, 5-, 6-, 7 vagy 8-ftalazinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-5 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluor-atommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen egy trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-quinolilcsoport vagy egy 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-quinolil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7 vagy 8-quinolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-6 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport, még előnyösebben 2-metilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos

alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izoquinolilcsoport vagy egy 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izoquinolil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és az 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7 vagy 8-izoquinolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-6 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 6-, 8- vagy 9-[9H]-purinilcsoport vagy egy 2-, 6-, 8- vagy 9-[9H]-purinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és a 2-, 6-, 8- vagy 9-[9H]-purinilgyök lehet

szubsztituálatlan vagy 1-3 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 6-, 7- vagy 8-[7H]-purinilcsoport vagy egy 2-, 6-, 7- vagy 8-[7H]-purinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és a 2-, 6-, 7 vagy 8-[7H]-purinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-3 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-akridinilcsoport vagy egy 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-akridinil-1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-4 szénatomos alkilgyök le-

het szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és az 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-akridinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-8 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-fenantridinilcsoport vagy egy 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-fenanridinil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és az 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-fenantridinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-8 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos

alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-piridilcsoport, amely lehet szubsztituálatlan vagy 1-4 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-piridinil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és/vagy a 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-piridinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-4 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos

alkil-, előnyösen trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 3-, 4- vagy 5-tienilcsoport vagy egy 2-, 3-, 4- vagy 5-tienil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és a 2-, 3-, 4- vagy 5-tienilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-3 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 4- vagy 5-tiazolilcsoport vagy egy 2-, 4- vagy 5-tiazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és a 2-, 4- vagy 5-tiazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-2 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-,

hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 3-, 4- vagy 5-izotiazolilcsoport vagy egy 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és a 3-, 4- vagy 5-izotiazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-2 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolilcsoport vagy egy 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és a 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-

benzotiazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-4 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolilcsoport vagy egy 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és az 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-3 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolilcsoport vagy egy 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy

többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és az 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-3 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 2-, 3-, 4- vagy 5-pirrolilcsoport vagy egy 1-, 2-, 3-, 4- vagy 5-pirrolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és az 1-, 2-, 3-, 4- vagy 5-pirrolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-4 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen

trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 3- vagy 5-[1.2.4]-triazolilcsoport vagy egy 1-, 3- vagy 5-[1.2.4]-triazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és az 1-, 3- vagy 5-[1.2.4]-triazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-2 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 4- vagy 5-[1.2.3]-triazolilcsoport vagy egy 1-, 4- vagy 5-[1.2.3]-triazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és az 1-, 4- vagy 5-[1.2.3]-triazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-2 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénato-

mos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1- vagy 5-[1H]-tetrazolilcsoport vagy egy 1- vagy 5-[1H]-tetrazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és az 1- vagy 5-[1H]-tetrazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy, hidrogénatommal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilaminocsoporttal, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoporttal, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált;

egy 2- vagy 5-[2H]-tetrazolilcsoport vagy egy 2- vagy 5-[2H]-tetrazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és a 2- vagy 5-[2H]-tetrazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy, hidrogénatommal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halo-

génatommal, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilaminocsoporttal, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifuormetilcsoporttal, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált;

egy 2-, 4- vagy 6-[1.3.5]-triazinilcsoport vagy egy 2-, 4- vagy 6-[1.3.5]-triazinil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és a 2-, 4- vagy 6-[1.3.5]-triazinilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-2 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 2-, 4- vagy 5-oxazolilcsoport vagy egy 2-, 4- vagy 5-oxazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos

alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és a 2-, 4- vagy 5-oxazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-2 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 3-, 4- vagy 5-izoxazolilcsoport vagy egy 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot ($=O$) alkalmazunk, és a 3-, 4- vagy 5-izoxazolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-2 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluoratómmal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifluormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

egy 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolilcsoport vagy egy 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolil-1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyben az 1-6 szénatomos alkilgyök lehet szubsztituálatlan vagy egy- vagy többszörösen szubsztituált azonos vagy egymástól különböző szubsztituensekkel, amely szubsztituensként 1-6 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot vagy oxocsoportot (=O) alkalmazunk, és az 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolilgyök lehet szubsztituálatlan vagy 1-6 db azonos vagy egymástól különböző szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitro-, amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, karboxil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonilamino-, fluor-atommal egy- vagy többszörösen szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen trifuormetilcsoport, 6-10 szénatomos aril-, és 6-10 szénatomos aril-1-6 szénatomos alkilcsoport.

3. Az 1. vagy a 2. igénypontok bármelyike szerinti quinolin származékok, amelyek szerkezeti képletében R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n és m jelentése a korábban megadottaknak felel meg, és R₄ jelentése szubsztituálatlan vagy 1-5 db, azonos vagy egymástól különböző 1-6 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált fenilcsoport, amelyben a szomszédos oxigénatomok 1-2 szénatomos alkiléncsoportokhoz kapcsolódhatnak.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti quinolin származékok, amelyek szerkezeti képletében R, R₁, R₂, R₃, X, Z, P, Q, n és m jelentése a korábban megadottaknak felel meg, R₄ jelentése pedig egy 3,5-dimetoxifenilcsoport.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti quinolin származékok, amelyek szerkezeti képletében R₄ jelentése a korábban

megadottaknak felel meg, R , R_1 , R_2 , R_3 mindegyike hidrogénatom, X jelentése nitrogénatom, Z jelentése oxigénatom, P és Q mindegyike két hidrogénatomot jelent (azaz egy $-\text{CH}_2-$ csoportot), m értéke 0, n értéke pedig 2.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti quinolin származékok, amelyek szerkezeti képletében R , R_1 , R_2 , R_3 mindegyike hidrogénatom, Z jelentése oxigénatom, X jelentése nitrogénatom, P és Q mindegyike két hidrogénatomot jelent (azaz egy $-\text{CH}_2-$ csoportot) m értéke 0, n értéke 2, R_4 jelentése pedig egy 3,5-dimetoxifenilgyök.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti quinolin származékok gyógyszerként való alkalmazásra.

8. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti quinolin származékok alkalmazása emlősökben tumor kezelésére használható gyógyszerkészítmény előállítására.

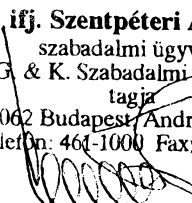
9. Eljárás az 1-6. igénypontok szerinti quinolin származékok előállítására, azzal jellemezve, hogy az eljárás során a (II) általános képletű quinolin karbonsavat, amely általános képletben R , R_1 , R_2 és R_3 jelentése a korábban megadottaknak felel meg, Z jelentése oxigén- vagy kénatom, Y olyan távozó csoportot jelent, mint egy hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, előnyösen egy metoxi- vagy etoxicsoport, halogénatom, $-\text{O}-$ tozil-, $-\text{O}-$ mezil- vagy imidazolilcsoport, reagáltatjuk a (III) általános képlet szerinti aminnal, amely általános képletben R_4 , X , P , Q , m és n jelentése a korábban megadottaknak felel meg, és amely eljárásban, szükség szerint alkalmazunk oldószereket és segédanyagokat, és így megkapjuk a kívánt quinolin származékokat.

10. Eljárás emlősökben a tumorok leküzdésére, amely eljárás során az emlősnek beadjuk az 1-6. igénypontok bármelyike sze-

rinti, legalább egy quinolin származék tumor kezelésére hatásos mennyiségét.

11. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként, az 1-6. igénypontok szerinti, legalább egy quinolin származékot vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazza, szükség szerint a szokásos, gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokkal, adalékokkal és vivőanyagokkal együtt.

A meghatalmazott:

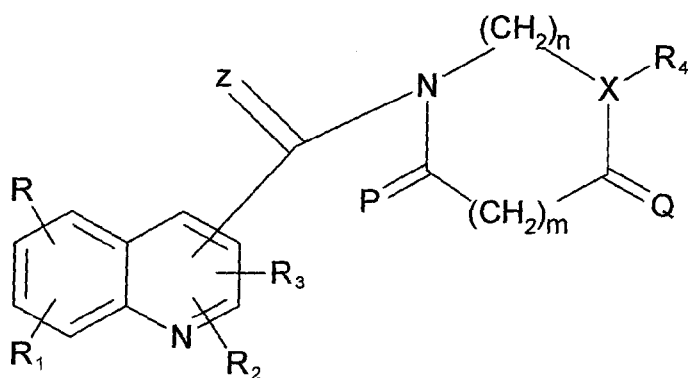
ifj. Szentpéteri Ádám 
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

1. oldal megzárva

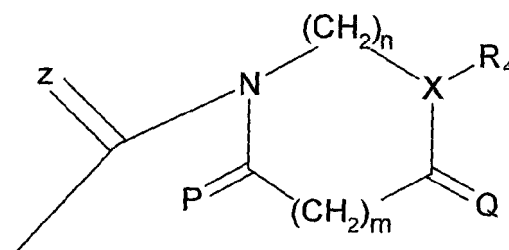
2005. 05. 06.

JK

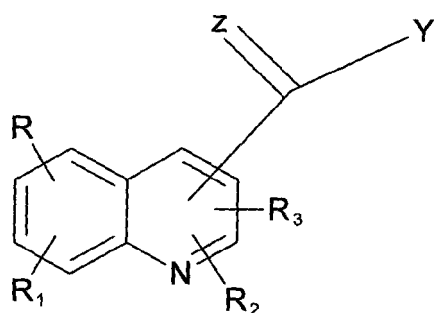
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



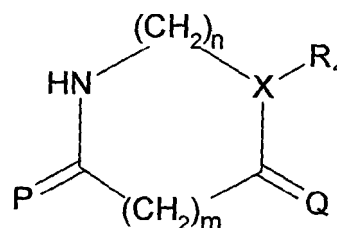
(I)



(Ia)



(II)



(III)

1. Reakcióvázlat

