QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No.** 04-66836

54 **TÍTULO** "Compuestos 4-Oxoquinolinas y Aplicación Del Mismo Como Inhibidor De Integrasa De VIH"

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/47

71 **SOLICITANTE** Japan Tobacco, Inc

DOMICILIO 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-Ku, Tokyo 105-8422, Japon

74 **APODERADO** Dra Margarita Castellanos Abondado

22 **BOGOTÁ, D. C.,** 14 Julio 2004

(FORMA P 10)

Q.F.

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04056836 00000000 Folios: 551
Fecha (AMD): 2004-07-14 14:54:55
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: JAPAN TOBACCO INC.

Dirección: 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 - JAPON

Nacionalidad o Domicilio: Tokyo - JAPON

Lugar de Constitución: JAPON

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual ____

Número ____

(3) **REPRESENTANTE O APODERADO (74)**

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CARRERA 9 No. 93-09

Teléfono: 610 74 80 Fax: 610 07 06

E-mail: acastell@impsat.net.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Número 39'779.654 TPA 70.819

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER ANEXO No. 1

Dirección:

Nacionalidad o Domicilio VER ANEXO No. 1

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/JP03/14773 Fecha 20/11/2003

Publicación Internacional No. WO2004/046115 Fecha 03/06/2004

(6) **Título (54)** COMPUESTO 4-OXOQUINOLINA Y APLICACIÓN DEL MISMO COMO INHIBIDOR DE INTEGRASA DE VIH

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07D 215/56, 401/06, 409/06, 417/06,471/04, A61K 31/47, 31/4709, 31/5377, 31/4375, A61P 31/12, 31/18, 43/00

(8) **Prioridad** SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	20/11/2002	336843/2002
JP	11/03/2003	65807/2003
JP	18/06/2003	136618/2003

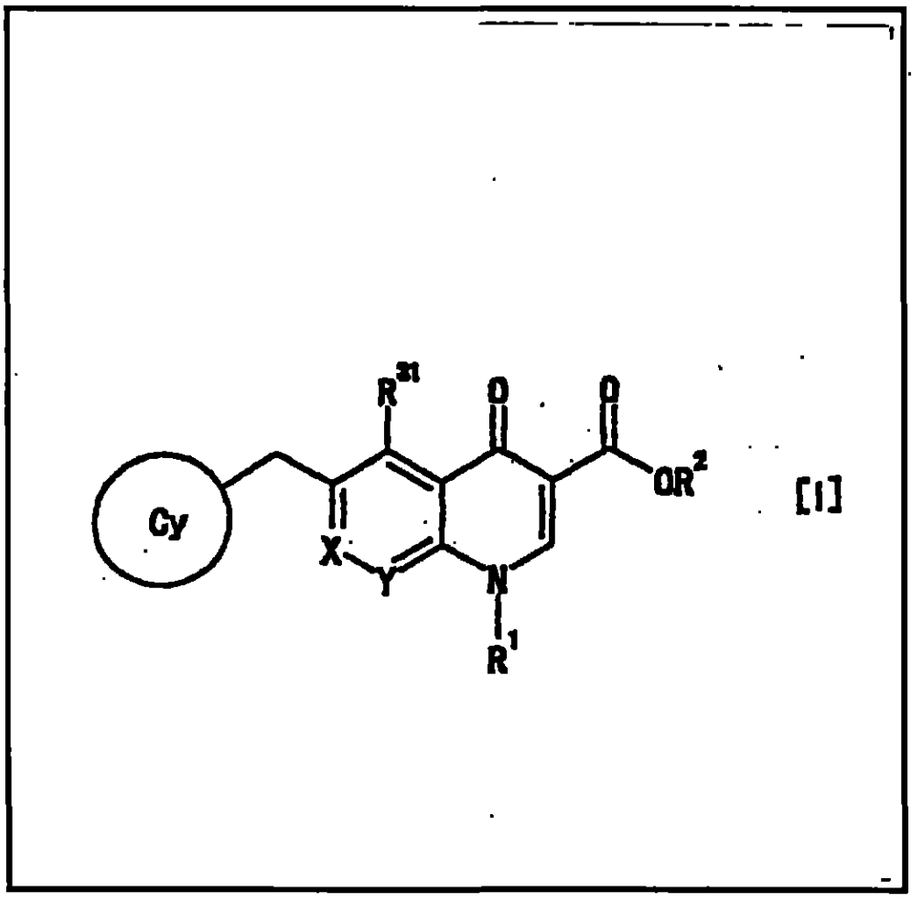
(9) **Comprobante de pago No.** 04-49.776 **Fecha** Junio 23 de 2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

(10) Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo hecha a mi favor
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [X] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [ ] Otros:

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



[I]

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

C.C. No. 39.779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

14 JUL. 2004

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS
Carrera 8 No. 93-09
Apartado 6349
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

ANEXO No. 1

INVENTORES

NOMBRE	DIRECCION	NACIONALIDAD
1. MOTOHIDE SATOH	1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 JAPON	JAPONES
2. HIROSHI KAWAKAMI	1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 JAPON	JAPONES
3. YOSHIHARU ITOH	1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 JAPON	JAPONES
4. HISASHI SHINKAI	1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 JAPON	JAPONES
5. TAKAHISA MOTOMURA	1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 JAPON	JAPONES
6. HISATERU ARAMAKI	1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 JAPON	JAPONES
7. YUJI MATSUZAKI	1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 JAPON	JAPONES
8. WATARU WATANABE	1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 JAPON	JAPONES
9. SHUICHI WAMAKI	1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 JAPON	JAPONES

4929 PCT 4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04066836 00000000 Folios: 551
Fecha (AMD): 2004-07-14 14:54:55
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 49,776
FECHA : JUNIO 23 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4991100	23/06/2004	3,369,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 6349
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: **PODER** conferido por la sociedad JAPAN TOBACCO INC.

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO,** mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al plé de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO,** el poder que me confirió JAPAN TOBACCO INC. con domicilio en: Tokyo, Japón. ---------- debidamente legalizado por Apostilla bajo el No. 02041 el día 14 de Junio/04 , con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT - Entrada en FAse Nacional, para: "COMPUESTO 4-OXOQUINOLINA Y APLICACION DEL - MISMO COMO INHIB@DOR DE INTEGRASA DE VIH"

Del Señor Jefe,

Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 – 6107480

Acepto

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.664** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 – 6107480

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/4929-FNPCT

AUTENTICACIÓN DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
(Art. 84 C.P.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 38)

Ante mi Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo de esta ciudad compareció personalmente:

identificado con C.C.

expedida en: y tarjeta profesional de abogado(a) No. del Consejo Superior de la Judicatura, con documento dirigido a

y declaró que la firma puesta en éste escrito es suya.

Firma del declarante

En Bogotá D.C. a 18 JUN. 2004

AUTORIZÓ ESTA DILIGENC

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Círculo de Santafé de Bogotá D.C.
NOTARIA 41
Carrera 12 No 93-28
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
DEC. 2148

AUTENTICACIÓN DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
(Art. 84 C.P.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 38)

Ante mi Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo de esta ciudad compareció personalmente:

identificado con C.C.

expedida en: y tarjeta profesional de abogado(a) No. del Consejo Superior de la Judicatura, con documento dirigido a

y declaró que la firma puesta en éste escrito es suya.

Firma del declarante

En Bogotá D.C. a

AUTORIZÓ ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Círculo de Santafé de Bogotá D.C.
NOTARIA 41
Carrera 12 No 93-28
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
DEC. 2148

4926-FNPCT, 4929-FNPCT

PODER

El (los) suscrito (s) JAPAN TOBACCO INC.

domiciliado (s) en 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 - JAPON

nombra(n) por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá - Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen; depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Para la obtención de Registros Sanitarios; c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba determinados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 7 de Junio de 2004

en Tokyo, JAPON

Por Teruo DAITO

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned Japan Tobacco Inc.

of 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 Japan

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and/or MARGARITA CASTELLANOS A. attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09 Bogotá - COLOMBIA to

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, specially those, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtention of patents, models and designs; registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) For de obtention of Sanitary Registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court.

Given and signed this June 7, 2004

In Tokyo - JAPAN

By Japan Tobacco Inc.

Teruo DAITO

Teruo DAITO, Patent Attorney
General Manager,
Patent Information Dept.

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS COLOMBIA
Carrera 9 No. 93-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia.
Tels.: (571) 610 7420 /60 / 80 - Fax. (571) 610 0706 - e-mail acastell@impsat.net

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
07 JUN 2004
AGUSTIN MORALES RIVIERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Katsuyuki YAMAGUCHI
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Katsuyuki YAMAGUCHI, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**
6. JUN. 14. 2004
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. No. 02041
9. Seal/stamp: MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS JAPAN
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI
For the Minister for Foreign Affairs

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
07 JUL 2004
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

認証登簿平成１６年第100号

嘱託人大東輝雄は、本公証人の面前で、別紙編綴の書面に署名した。

よって、これを認証する。

平成１６年３月３１日、本職の役場において。

大阪府高槻市芥川町１丁目１５番１８号(ミドリ芥川ビル内)

大阪法務局所属

公証人　山口勝之

Registerd No100(2004)

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Teruo DAITO signed the attached document in my very presence on this 31st day of March 2004.

Katsuyuki Yamaguchi

Katsuyuki Yamaguchi
Notary, attached to
Osaka Legal affairs Bureau
15-18,1-chome,Akutagawa-cho,
Takatsuki-shi,Osaka,Japan.

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
15-18,(Midori Akutagawa Bldg.)1-chome
Akutagawa-cho,Takatsuki-shi,Osaka,Japan

大阪法務局所属公証人役場

Bogotá, D.C.
07 JUL 2004
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

証明書

東京都港区虎ノ門二丁目２番１号を本店所在地とする日本国法人日本たばこ産業株式会社の代表取締役社長である私 本田勝彦 は、該法人を代表して知的財産権に係わる書類を署名作成する権限を有するものであることをここに宣言し、これをもって、２００４年３月３１日当時、該法人の医薬総合研究所特許情報室長職にあった大東輝雄　氏が、代理人に指名され、該法人名義にて外国に提出する特許、実用新案登録の出願等手続に要する願書、委任状、譲渡書、授権書、申請書、請求書、その他を含む関係書類について該法人を代表して署名、押印、作成する権限を有していたものであることを証明する。

２００４年６月７日

日本たばこ産業株式会社

代表取締役社長　本田　勝彦

Esta copia es fiel e incide con el que tuvo a la vista
Bogotá, D.C.
07 JUL 2004
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

CERTIFICATE

I, KATSUHIKO HONDA, President and Chief Executive Officer of JAPAN TOBACCO INC., a Japanese corporation located at 2-1, TORANOMON 2-CHOME, MINATO-KU, TOKYO 105-8422, JAPAN, hereby declare that I am authorized to sign and execute documents relating to intellectual property rights on behalf of the said corporation, and hereby certify that, as of March 31, 2004, Mr. TERUO DAITO was Director of Patent Information Dept. of Central Pharmaceutical Research Institute of the said corporation, was my proxy, and was authorized to sign and execute documents relating to intellectual property rights on behalf of the said corporation. Said documents include, but are not limited to, applications, powers of attorney, assignments, authorizations of agents, petitions and the like in connection with patent and utility model filed in foreign countries with the name of the said corporation.

Dated this 7 day of June, 2004,
JAPAN TOBACCO INC.

KATSUHIKO HONDA
President and Chief Executive Officer

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
07 JUL 2004
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Katsuyuki YAMAGUCHI
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Katsuyuki YAMAGUCHI, Notary Public

Certified

5. at Osaka
6. JUN. 14. 2004
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. No. 02042
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI
For the Minister for Foreign Affairs

Bogotá, D.C.
07 JUL 2004
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

登簿番号平成１６年第１６８号

日本国法律に従い設立され、日本国東京都港区虎ノ門二丁目２番１号に所在する日本たばこ産業株式会社において、２００４年3月３１日当時、医薬総合研究所特許情報室長職にあった大東輝雄氏が、該法人名義で知的財産関係書類について該法人を代表して署名押印、作成する権限を有していたこと及び同氏が２００４年３月３１日、本職の面前で別紙書類に署名したことを証明する。

よって、ここにこれを認証する。

平成１６年6月８日、本職の役場において。

大阪府高槻市芥川町１丁目１５番１８号（ミドリ芥川ビル）

大阪法務局所属（高槻公証役場）

公証人　山口勝之

大阪法務局所属　公証人役場

07 JUL 2004

AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

Registration Book No.168 (2004)

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that :

1) Teruo Daito was Director of Patent Information Dept. of Central Pharmaceutical Reseearch Institute of JAPAN TOBACCO INC. ,a Japanese corporation of being legally constituted and in existance in accordance with the laws of Japan ,located at 2-1, Toranomon2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 Japan ,as of March 31,2004 and was authorized to sign and execute documents relating to intellectual property rights on behalf of the said corporation.

2) said Teruo Daito signed the attaced document in my presence on 31st day of March,2004.

IN TESTIMONY WHEREOF,I have hereto subscribed my name and affixed my seal of office.

On the 8th day of June,2004
at the Office of Notary Katsuyuki Yamaguchi

Katsuyuki Yamaguchi

Katsuyuki Yamaguchi
Notary,attached to
Osaka Legal affairs Bureau,
15-18,1-chome,Akutagawacho,
Takatsuki-shi, Osaka,Japan.

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
15-18,(Midori Akutagawa Bldg.)1-chome
Akutagawa-cho,Takatsuki-shi,Osaka,Japan

Esta copia es
fiel del que tuvo
a la vista
Bogotá, D.C.
07 JUL 2004
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

総第 1558 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　山口勝之

平成 16 年 3 月 31 日付

平成16年 登嘱 第 100 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年6月14日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04. 6.14

Director of the Osake Legal Affairs Bureau

Esta copia coincide co...
que tuvo a la vista
Bogotá, D.C.
07 JUL 2004
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

総第 1559 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　山口勝之

平成 16年 6 月 8 日付

平成16年 登嘱 第 168 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年6月14日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04. 6.14

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
07 JUL 2004
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

----------TRADUCCION OFICIAL No. 04-0616----------

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.----------

(Anexo a un documento de poder otorgado por Japan Tobacco Inc.)

Registro No. 100 (2004)

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que Teruo DAITO firmó el documento adjunto en mi propia presencia hoy día 31 de marzo de 2004.

(fdo) ilegible

Katsuyuki Yamaguchi

Notario adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Osaka – 15-18, 1-chome, Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO – 15-18 (Midori Akutagawa Bldg) 1-chome

Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

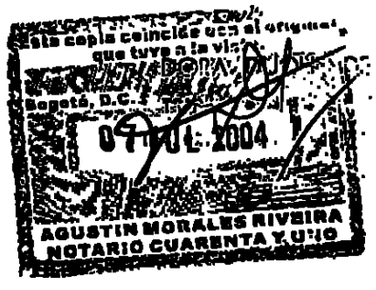
APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por Katsuyuki YAMAGUCHI
3. actuando en su carácter de Director de la Oficina de Asuntos legales de Osaka



4. lleva el sello de Katsuyuki YAMAGUCHI, Notario Público

Certificado

5. en Osaka 6. el 14 de Junio 2004

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 02041

9. Sello: 10: Firma

(fdo) ilegible

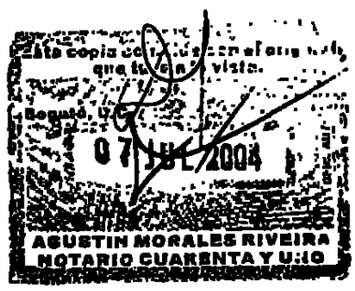
Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

(Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón)

CERTIFICADO

Yo, KATSUHIKO HONDA, Presidente y Funcionario jefe Ejecutivo de JAPAN TOBACCO INC., una sociedad japonesa situada en 2-1, TORANOMON 2-CHOME, MINATO-KU, TOKYO 105-8422, JAPON, declaro por medio del presente que estoy autorizado para firmar y otorgar documentos relacionados con derechos de propiedad intelectual en nombre de dicha sociedad, y por medio del presente certifico que, a Marzo 31 de 2004, el señor TERUO DAITO era el Director del Departamento de Información de Patentes del Instituto Central de Investigaciones Farmacéuticas de dicha sociedad, era mi apoderado y estaba autorizad para firmar y otorgar documentos relacionados con derechos de propiedad intelectual en nombre de dicha sociedad. Dichos documentos incluyen, pero no se limitan a, solicitudes, poderes, cesiones, autorizaciones de agentes, peticiones y similar en relación con



patentes y modelos de utilidad presentados en países extranjeros con el nombre de dicha sociedad.

Dado hoy día 7 de Junio de 2004

JAPAN TOBACCO INC.

KATSUHIKO HONDA

Presidente y Funcionario Jefe Ejecutivo

Libro de Registro No. 168 (2004)

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que:

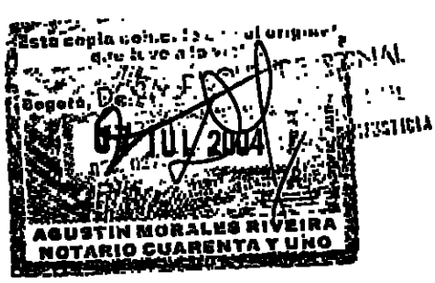
1) Teruo Daito era el Director del departamento de Información de Patentes del Instituto Central de Investigaciones Farmacéuticas de JAPAN TOBACCO INC., una sociedad japonesa que están legalmente constituida y existe de acuerdo con las leyes del Japón, situada en 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokio 105-8422 Japón, a Marzo 31 de 2004, y estaba autorizado para firmar y otorgar documentos relacionados con derechos de propiedad intelectual en nombre de dicha sociedad.
2) Dicho Tereuo Daito firmó el documento adjunto en mi propia presencia el día 31 de Marzo de 2004.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he suscrito aquí mi nombre y he fijado mi sello de oficio.

El día 8 de Junio de 2004

En la Oficina del Notario Katsuyuki Yamaguchi

(fdo) ilegible



Katsuyuki Yamaguchi

Notario adjunto a la Oficina de Asuntos Legales

De Osaka, 15-18, 1-chome, Akutagawacho

Takatsuki-shi, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO – 15-18 (Midori Akutagawa Bldg) 1-chome

Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

CERTIFICADO 1558

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.6.14

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

CERTIFICADO 1559

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.6.14

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

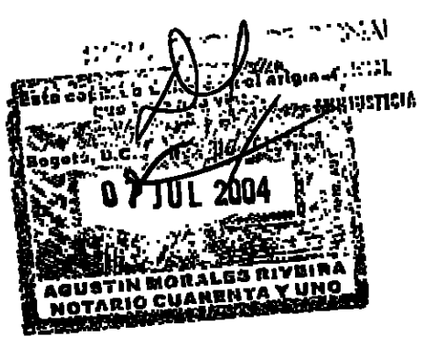
APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

5. País: JAPON

Este documento público

6. ha sido firmado por Katsuyuki YAMAGUCHI



7. actuando en su carácter de Director de la Oficina de Asuntos legales de Osaka

8. lleva el sello de Katsuyuki YAMAGUCHI, Notario Público

Certificado

5. en Osaka 6. el 14 de Junio 2004

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 02042

9. Sello: 10: Firma

(fdo) ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

(Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón)

Es traducción fiel y completa, a la cual me remito,

Bogotá, Junio 22, 2004.

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/98 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Esta copia es fiel y exacta del documento que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
07 JUL 2004
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD

2004 JUN 24 23

JEFE DE LE SANTAFE

ONES A DE J



EXIGIBLES

041035

COYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 JUN 24 A 11 23

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D C

P A T E N T S

CESION

El (los) suscrito (s)
Motohide SATOH, Hiroshi KAWAKAMI, Yoshiharu ITOH, Hisashi SHINKAI, Takahisa MOTOMURA, Hisateru ARAMAKI, Yuji MATSUZAKI, Wataru WATANABE y Shuichi WAMAKI

en consideración al pago de la suma de (...US$ 1.00.....), que he(mos) recibido, por el presente documento cedo (cedemos) a
JAPAN TOBACCO INC.

una compañía constituida de conformidad con las leyes de JAPON

con oficinas en
2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 - JAPON

todos los derechos y títulos sobre la invención denominada
"COMPUESTO 4-OXOQUINOLINA Y APLICACION DEL MISMO COMO INHIBIDOR DE INTEGRASA DE VIH"

EL CESIONARIO firma también el presente y declara que acepta dicha cesión

Dado y firmado hoy 31-03-04

en Osaka - JAPON

ASSIGNMENT

The undersigned
Motohide SATOH, Hiroshi KAWAKAMI, Yoshiharu ITOH, Hisashi SHINKAI, Takahisa MOTOMURA, Hisateru ARAMAKI, Yuji MATSUZAKI, Wataru WATANABE and Shuichi WAMAKI

In consideration of the sum of (...US$ 1.00.....), the receipt of which is hereby acknowledged, by these presents do sell, assign and transfer unto

Japan Tobacco Inc.

a corporation organized under the laws of

Japan

having a place of business at
2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 Japan

all rights and title to the invention related to

4-OXOQUINOLINE COMPOUND AND USE THEREOF AS HIV INTEGRASE INHIBITOR

THE ASSIGNEE signs these presents and declares that accepts the aforesaid assignment

Given an signed this 31-03-04

In Osaka - JAPAN

Inventors

Motohide SATOH	Hiroshi KAWAKAMI	Yoshiharu ITOH
Hisashi SHINKAI	Takahisa MOTOMURA	Hisateru ARAMAKI
Yuji MATSUZAKI	Wataru WATANABE	Shuichi WAMAKI

Assignee

Teruo DAITO, Patent Attorney
General Manager,
Patent Information Dept.

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS COLOMBIA.
Carrera 9 No. 73-09- P.O.Box 6749 - Bogotá, Colombia
Telex (571) 410 74 28 / 60 / 80 - Fax (571) 410 87 86 - e-mail

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
07 JUL 2004
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Katsuyuki YAMAGUCHI
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Katsuyuki YAMAGUCHI, Notary Public

Certified

5. at Osaka
6. JUN. 14. 2004
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. No. 02043
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.,
07 JUL 2004
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

認証登簿平成１６年第９８号

嘱託人大東輝雄は、本公証人の面前で、別紙編綴の書面に署名した。

嘱託人佐藤元秀、同川上浩、同伊藤佳治、同新海久、同本村隆尚、同荒巻久晃、同松崎裕児、同渡辺渡及び同和巻修一の代理人村上貴文は、本職に対し、上記各嘱託人が添付書面の署名につき、それぞれ、自らしたものであることを承認している旨陳述した。

よって、これを認証する。

平成１６年３月３１日、本職の役場において。

大阪府高槻市芥川町１丁目１５番１８号（ミドリ芥川ビル内）

大阪法務局所属

公証人　山口勝之

Registerd No.98 (2004)

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that:

(a) Teruo DAITO signed the attached document in my very presence

(b) Takafumi MURAKAMI,an agent of Motohide SATOH, Hiroshi KAWAKAMI, Yoshiharu ITOH, Hisashi SHINKAI, Takahisa MOTOMURA, Hisateru ARAMAKI, Yuji MATSUZAKI, Wataru WATANABE, and Shuichi WAMAKI has stated in my presence that the persons aforesaid acknowledgd to have signed the attached document on this 31st day of March 2004.

Katsuyuki Yamaguchi

Katsuyuki Yamaguchi
Notary, attached to
Osaka Legal affairs Bureau
15-18,1-chome,Akutagawa-cho,
Takatsuki-shi,Osaka,Japan.

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
15-18,(Midori Akutagawa Bldg.)1-chome
Akutagawa-cho,Takatsuki-shi,Osaka,Japan

大阪法務局所属　公証人役場

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.,
07 JUL 2004
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

総第 1560 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　山口勝之

平成 16年 3 月 31日付

平成16年 登簿 第 98 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年6月14日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04. 6.14

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
07 JUL 2004
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

----------TRADUCCION OFICIAL No. 04-0617----------

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.----------

(Anexo a un documento de cesión de patente otorgado por Motohide SATOH, Hiroshi KAWAKAMI, Yoshiharu ITOH, Hisashi SHINKAI, Takahisa MOTOMURA, Hisateru ARAMAKI, Yuji MATSUZAKI, Wataru WATANABE y Suichi WAMAKI a favor de Japan Tobacco Inc.)

Registro No. 98 (2004)

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que:

a) Teruo DAITO firmó el documento adjunto en mi propia presencia

b) Takafumi MURAKAMI, agente de Motohide SATOH, Hiroshi KAWAKAMI, Yoshiharu ITOH, Hisashi SHINKAI, Takahisa MOTOMURA, Hisateru ARAMAKI, Yuji MATSUZAKI, Wataru WATANABE y Suichi WAMAKI ha manifestado en mi presencia que las personas antes mencionadas reconocieron haber firmado el documento adjunto hoy día 31 de Marzo de 2004.

(fdo) ilegible

Katsuyuki Yamaguchi

Notario adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Osaka – 15-18, 1-chome, Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DORA [illegible] DE [illegible]

07 JUL 2004

AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

NOTARIO – 15-18 (Midori Akutagawa Bldg) 1-chome

Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

CERTIFICADO 1560

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.6.14

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON

Este documento público

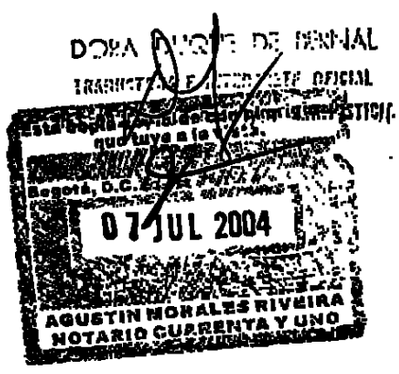
2. ha sido firmado por Katsuyuki YAMAGUCHI
3. actuando en su carácter de Director de la Oficina de Asuntos legales de Osaka
4. lleva el sello de Katsuyuki YAMAGUCHI, Notario Público

Certificado

5. en Osaka 6. el 14 de Junio 2004
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 02043
9. Sello: 10: Firma

(fdo) ilegible

Tsutomu HIGUCHI





MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

041037

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 JUN 24 A 11 24

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

(Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón)

Es traducción fiel y completa, a la cual me remito,

Bogotá, Junio 22, 2004.

DORA DUQUE DE BERNAL

TRADUCTORA [illegible]

RES. 02755/98 Y 01144/97 - [illegible]

REP. DE COLOMBIA

Esta copia cumple con el original que tuvo a la vista.

Bogotá, D.C.

07 JUL 2004

AGUSTIN MORALES RIVEIRA

NOTARIO CUARENTA Y UNO

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2004年6月3日 (03.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/046115 A1

(51) 国際特許分類[7]: C07D 215/56, 401/06, 409/06, 417/06, 471/04, A61K 31/47, 31/4709, 31/5377, 31/4375, A61P 31/12, 31/18, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/014773

(22) 国際出願日: 2003年11月20日 (20.11.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-336843
2002年11月20日 (20.11.2002) JP
特願2003-065807 2003年3月11日 (11.03.2003) JP
特願2003-139616 2003年5月16日 (16.05.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP]; 〒105-8422 東京都 港区 虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 元秀 (SATOH,Motohide) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 川上 浩 (KAWAKAMI,Hiroshi) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 伊藤 佳治 (ITOH,Yoshiharu) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 新海 久 (SHINKAI,Hisashi) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 本村 隆典 (MOTOMURA,Takahiro) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 荒巻 久晃 (ARAMAKI,Hisateru) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 松崎 裕児 (MATSUZAKI,Yuji) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 渡辺 渡 (WATANABE,Wataru) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 和 修一 (WAMAKI,Shuichi) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA,Hajime); 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

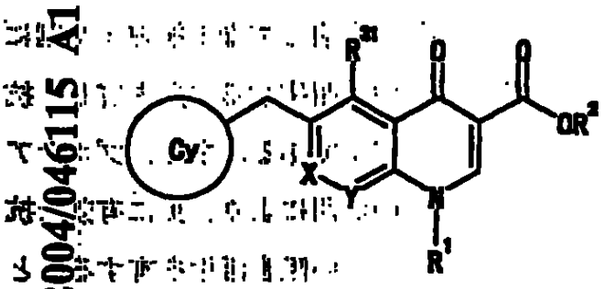
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: 4-OXOQUINOLINE COMPOUNDS AND UTILIZATION THEREOF AS HIV INTEGRASE INHIBITORS

(54) 発明の名称: 4-オキソキノリン化合物及びそのＨＩＶインテグラーゼ阻害剤としての利用



[1]

(57) Abstract: 4-Oxoquinoline compounds represented by the following general formula [I]: [I] wherein each symbol has the meaning as defined in the description; or pharmaceutically acceptable salts thereof and anti-HIV agents containing these compounds. Because of having an activity of inhibiting HIV integrase, the above compounds are useful as anti-HIV agents in remedies or preventives for AIDS. By using together with other anti-HIV agents such as a protease inhibitor and a reverse transcriptase inhibitor, the above compounds can be used as more efficacious anti-HIV agents. Because of having a high inhibitory activity specific to the integrase, furthermore, these compounds are usable as drugs which are safe to the human body with little side effect.

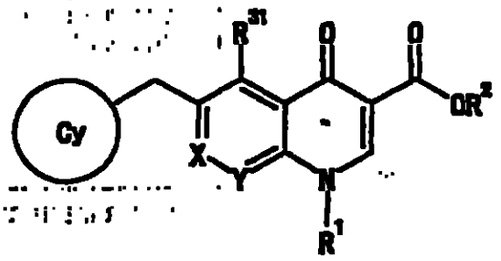
[続葉有]

WO 2004/046115 A1

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの　頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を　照。

(57) 要約:

下記一般式［Ｉ］



[I]

（式中、各記号は明細書に記載の通りである。）で表される４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩、及びそれら化合物を含有してなる抗ＨＩＶ剤に関する。本発明の化合物は、ＨＩＶインテグラーゼ活性を阻害する作用を有し、抗ＨＩＶ剤としてエイズの治療剤若しくは予防剤として有用である。また、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤等の他の抗ＨＩＶ剤との併用により、更に有効な抗ＨＩＶ剤となり得る。また、インテグラーゼに特異的な高い阻害活性を有することは、人体に対し安全な副作用の少ない薬剤となり得る。

SPECIFICATION

4-OXOQUINOLINE COMPOUND AND USE THEREOF AS HIV INTEGRASE INHIBITOR

Technical Field

The present invention relates to a novel 4-oxoquinoline compound useful as an anti-HIV agent and a pharmaceutically acceptable salt thereof. The present invention also relates to a novel use of a certain 4-oxoquinoline compound and a pharmaceutically acceptable salt thereof as anti-HIV agents. More particularly, the present invention relates to an anti-HIV agent containing a 4-oxoquinoline compound that particularly shows an anti-HIV action based on an integrase inhibitory activity thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Background Art

HIV (Human Immunodeficiency Virus (type 1)) belonging to retrovirus is a causative virus of AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome).

HIV targets CD4 positive cell groups such as helper T cell, macrophage and dendritic cell and destroys these immunocompetent cells to cause immunodeficiency.

Accordingly, a pharmaceutical agent that eradicates HIV in the body or suppresses its growth is effective for the treatment or prophylaxis of AIDS.

HIV possesses a bimolecular RNA gene in a core protein, and which is covered with an envelope protein. The RNA codes for several enzymes (protease, reverse transcriptase, integrase) characteristic of the virus and the like, and has translated reverse transcriptase and integrase in the core, as well as protease inside and outside the core.

HIV attaches to and invades a host cell, causes uncoating, and releases a complex of RNA and integrase, and the like into the cytoplasm. From the RNA, DNA is transcribed

by reverse transcriptase, and a full length double stranded DNA is produced. The DNA is imported into the nucleus of the host cell and integrated by integrase into the DNA of the host cell. The integrated DNA is converted to an mRNA by polymerase of the host cell, from which mRNA various proteins necessary for forming a virus are synthesized by HIV protease and the like, and a virus particle is finally formed, which then undergoes budding and its release.

These virus specific enzymes are considered to be essential for the growth of HIV. These enzymes are drawing attention as the target of the development of antiviral agents, and several anti-HIV agents have been already developed.

For example, zidovudine, didanosine, lamivudine and the like have been already on the market as reverse transcriptase inhibitors, and indinavir, nelfinavir and the like as protease inhibitors.

In addition, a multiple drug combination therapy concurrently using these pharmaceutical agents has been employed. For example, a combined use of two reverse transcriptase inhibitors (zidovudine and didanosine), and a combined use of three agents of reverse transcriptase inhibitors (zidovudine and lamivudine) and a protease inhibitor (nelfinavir) and the like have been clinically applied. Such multiple drug combination therapy is becoming a mainstream of AIDS therapy (see, e.g., Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adlescent. August 13, 2001).

However, some of these pharmaceutical agents are known to cause side effects such as liver function failure, central nervous disorders (e.g., vertigo), and the like. In addition, acquisition of resistance to a pharmaceutical agent causes a problem. Even worse, emergence of an HIV that shows multiple

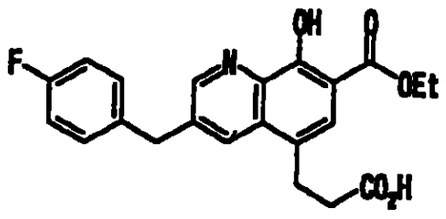
drug resistance in a multiple drug combination therapy has been known.

Under the circumstances, a further development of a novel pharmaceutical agent, particularly a development of an anti-HIV agent based on a new mechanism, has been desired, wherein a development of an anti-HIV agent having an integrase inhibitory activity is expected, because an integrase characteristic of retrovirus is an essential enzyme for the growth of HIV.

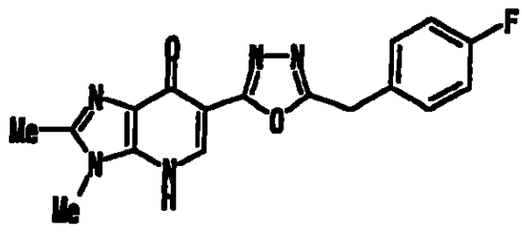
Nevertheless, an effective integrase inhibitor has not been found as yet.

Known compounds comparatively similar to the anti-HIV agent of the present invention are described in the following.

WO02/0704865 describes the following compounds [A], [B] and the like as anti-HIV agents having an integrase inhibitory activity (see WO02/0704865 p. 118, Example I-62, p. 203, Example I-152).

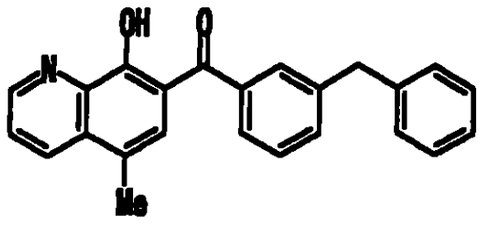


Compound [A]



Compound [B]

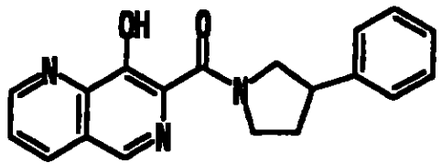
In addition, WO02/36734 describes the following compound [C] and the like as anti-HIV agents having an integrase inhibitory activity (see WO02/36734, p. 106, Ex. 3).



Compound [C]

Moreover, WO02/55079 describes the following compound

[D] and the like as anti-HIV agents having an integrase inhibitory activity (see WO02/055079, p. 79, Ex. 1).

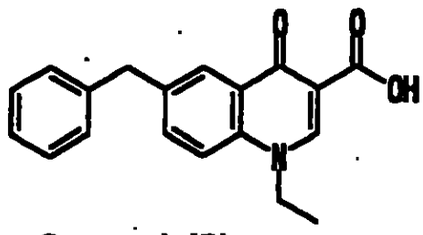


Compound [D]

However, these publications do not include the 4-oxoquinoline compound disclosed in the present specifi ation, or any description suggestive thereof.

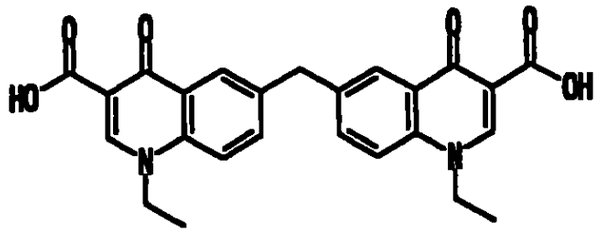
The compounds comparatively similar to the compound of the present invention are described in the following.

US3,472,859 describes the following compound [E] and the like as antibacterial agents or antimicrobial agents (see US3,472,859, column 11, line 10).



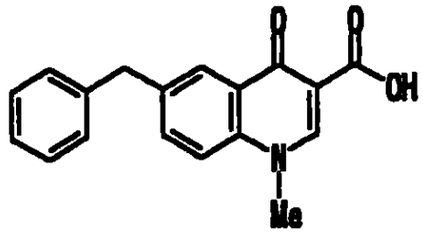
Compound [E]

In addition, JP-A-48-26772 describes the following compound [F] and the like as compounds having an antibacterial activity (see, e.g., JP-A-48-26772, p. 6, Example 9; KYUSHU KYORITSU UNIVERSITY, Memoirs Department of Engineering, No. 14, pp. 21-32, March 1990; Memoirs Kyushu Inst. Tech. (Eng.) No.14, pp. 13-16, 1984).



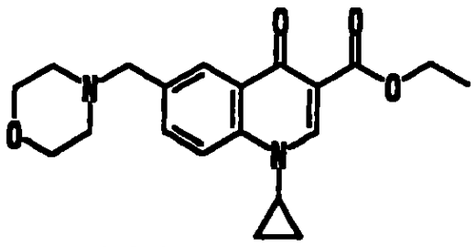
Compound [F]

As dehydrogenase inhibitors, moreover, the following compound [G] and the like have been pharmacologically evaluated (see Journal of Medicinal Chemistry, table 1, vol. 15, No. 3, pp. 235-237, 1972).



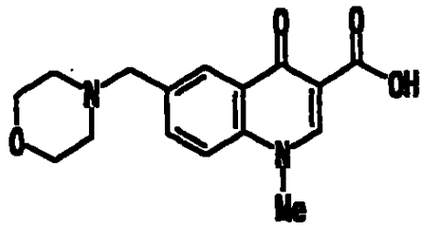
Compound [G]

In addition, JP-A-2002-534416 (patent family: WO00/40561, US6,248,739, EP1140850) describes the following compound [H] and the like as synthetic intermediates for compounds having an antiviral activity (see JP-A-2002-534416, p. 141, compound 60).



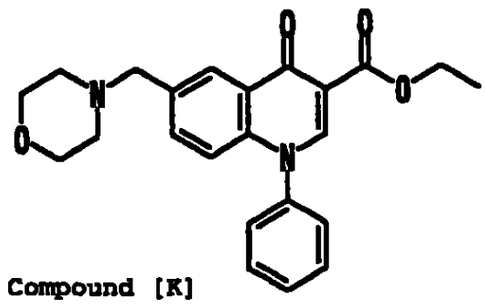
Compound [H]

JP-A-2002-534417 (patent family: WO00/40563, US6,248,736, EP1140851) also describes the following compound [J] and the like as synthetic intermediates for compounds having an antiviral activity (see JP-A-2002-534417, p. 34, compound 18).



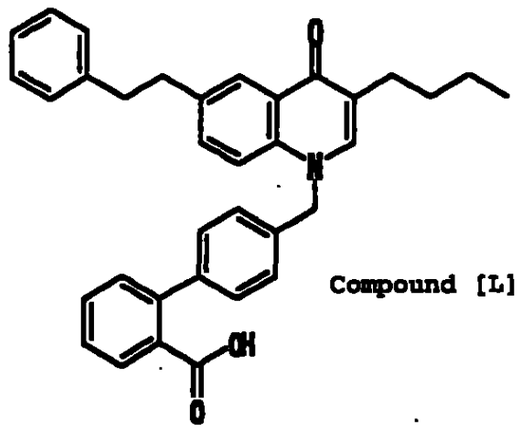
Compound [J]

Moreover, WO01/98275 (patent family: US2001/103220) also describes the following compound [K] and the like as synthetic intermediates for compounds having an antiviral activity (see WO01/98275, p. 39, line 29).



Compound [K]

Furthermore, JP-A-4-360872 (patent family: US5,985,894, EP498721B1) describes the following compound [L] and the like as compounds having an antagonistic action against anti-angiotensin II receptor (see JP-A-4-360872, p. 64, Table 1)).



Compound [L]

Disclosure of the Invention

From the findings based on the pharmacological researches and clinical results obtained so far, an anti-HIV agent is

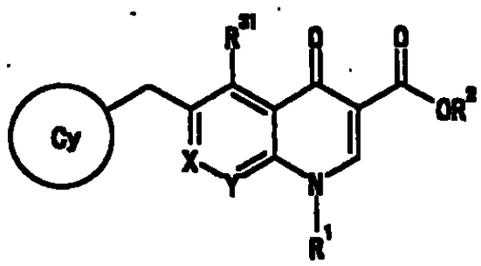
effective for the prophylaxis of the onset of AIDS and the treatment thereof, and particularly a compound having an integrase inhibitory action can provide an effective anti-HIV agent.

It is therefore an object of the present invention to provide a pharmaceutical agent having an anti-HIV action, particularly a pharmaceutical agent having an integrase inhibitory action.

The present inventors have conducted intensive studies in an attempt to find a compound having an anti-HIV action, particularly a compound having an integrase inhibitory action, and completed the present invention.

Accordingly, the present invention is shown in the following (1) to (41).

(1) An anti-HIV agent containing a 4-oxoquinoline compound represented by the following formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient:



[I]

wherein

ring Cy is a C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the following group A or a heterocyclic group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the following group A wherein the heterocyclic group is a saturated or unsaturated ring containing, besides carbon atom(s), at least one heteroatom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, group A is a group consisting of cyano group,

phenyl group, nitro group, halogen atom, C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyloxy group, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ and $-NR^{a2}COOR^{a3}$

wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group or benzyl group and R^{a3} is C_{1-4} alkyl group;

R^1 is a substituent selected from the following group B or a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the following group B

wherein group B is a group consisting of C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and R^{a6} is C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected

from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A;

R^2 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group;

R^{31} is a hydrogen atom, a cyano group, a hydroxy group, an amino group, a nitro group, a halogen atom, a C_{1-4} alkyl group, a C_{1-4} alkoxy group, a C_{1-4} alkylsulfanyl group, a halo C_{1-4} alkyl group or a halo C_{1-4} alkyloxy group;

X is a $C-R^{32}$ or a nitrogen atom; and

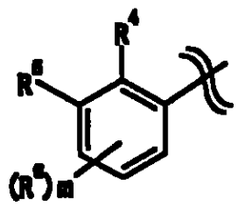
Y is a $C-R^{33}$ or a nitrogen atom

wherein R^{32} and R^{33} are the same or different and each is hydrogen atom, cyano group, nitro group, halogen atom, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B, $-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, $-NR^{a7}COR^{a9}$, $-COOR^{a10}$ or $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

wherein R^{a7} and R^{a8} are the same or different and each is hydrogen atom, group B or C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B, R^{a9} is C_{1-4} alkyl group, and R^{a10} and R^{a11} are the same or different and each is hydrogen atom or C_{1-4} alkyl group.

(2) The anti-HIV agent of the above-mentioned (1), wherein X is C-R^{32} and Y is C-R^{33}.

(3) The anti-HIV agent of the above-mentioned (1), wherein ring Cy is



wherein

R^4 and R^5 are the same or different and each is a substituent selected from the following group A

wherein group A is a group consisting of cyano group, phenyl group, nitro group, halogen atom, C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyloxy group, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ and $-NR^{a2}COOR^{a3}$

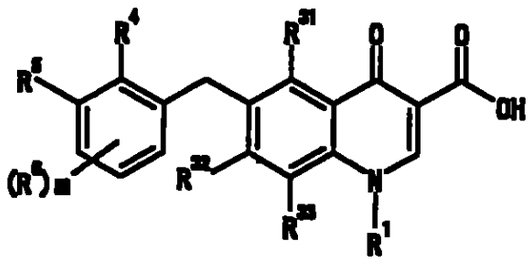
wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group or benzyl group and R^{a3} is C_{1-4} alkyl group;

R^5 is a substituent selected from hydrogen atom and group A, and R^4 and R^5 may form a fused ring together with a benzene ring they substitute; and

m is 0 or an integer of 1 to 3, and when m is 2 or 3, then R^6 of each m may be the same or different.

(4) The anti-HIV agent of the above-mentioned (1), wherein R^2 is a hydrogen atom.

(5) A 4-oxoquinoline compound represented by the following formula [II] or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



[11]

wherein

R^4 and R^6 are the same or different and each is a substituent selected from the following group A

wherein group A is a group consisting of cyano group, phenyl group, nitro group, halogen atom, C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyloxy group, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ and $-NR^{a2}COOR^{a3}$

wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group or benzyl group and R^{a3} is C_{1-4} alkyl group;

R^5 is a substituent selected from hydrogen atom and the above-mentioned group A, and R^4 and R^5 may form a fused ring together with a benzene ring they substitute;

m is 0 or an integer of 1 to 3, and when m is 2 or 3, then R^6 of each m may be the same or different;

R^1 is a substituent selected from the following group B or a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the following group B

wherein group B is a group consisting of C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (wherein

the heterocyclic group is a saturated or unsaturated ring containing, besides carbon atom(s), at least one heteroatom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and R^{a6} is C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A;

R^{31} is a hydrogen atom, a cyano group, a hydroxy group, an amino group, a nitro group, a halogen atom, a C_{1-4} alkyl group, a C_{1-4} alkoxy group, a C_{1-4} alkylsulfanyl group, a halo C_{1-4} alkyl group or a halo C_{1-4} alkyloxy group; and

R^{32} and R^{33} are the same or different and each is a hydrogen atom, a cyano group, a nitro group, a halogen atom, a C_{3-10}

carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, a heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B. OR^{a7}, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, $-NR^{a7}COR^{a9}$, $-COOR^{a10}$ or $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

wherein R^{a7} and R^{a8} are the same or different and each is hydrogen atom, group B or C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B, R^{a9} is C_{1-4} alkyl group, and R^{a10} and R^{a11} are the same or different and each is hydrogen atom or C_{1-4} alkyl group.

(6) The 4-oxoquinoline compound of the above-mentioned (5), wherein R^{31} is a hydrogen atom, a cyano group, a hydroxy group or a C_{1-4} alkoxy group, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(7) The 4-oxoquinoline compound of the above-mentioned (6), wherein R^{31} is a hydrogen atom, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(8) The 4-oxoquinoline compound of the above-mentioned (5), wherein

R^{32} and R^{33}

are the same or different and each is a hydrogen atom, a cyano group, a halogen atom, a heterocyclic group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the following group A

wherein the heterocyclic group is a saturated or unsaturated ring containing, besides carbon atom(s), at least one heteroatom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom

and group A is a group consisting of cyano group, phenyl group, nitro group, halogen atom, C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyloxy group, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ and $-NR^{a2}COOR^{a3}$

wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group or benzyl group and R^{a3} is C_{1-4} alkyl group,

a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the following group B

wherein group B is a group consisting of C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and R^{a6} is C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as

defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A,

$-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, $-NR^{a7}COR^{a9}$, $-COOR^{a10}$ or $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

wherein R^{a7} and R^{a8} are the same or different and each is hydrogen atom, group B or C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B, R^{a9} is C_{1-4} alkyl group, and R^{a10} and R^{a11} are the same or different and each is hydrogen atom or C_{1-4} alkyl group,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(9) The 4-oxoquinoline compound of the above-mentioned (5), wherein

R^{32} is a hydrogen atom, a cyano group, a halogen atom, a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the following group B

wherein group B is a group consisting of C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is a saturated or unsaturated ring containing, besides carbon atom(s), at least one heteroatom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or

different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and R^{a6} is C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A,

$-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, $-NR^{a7}COR^{a9}$ or $-COOR^{a10}$

wherein R^{a7} and R^{a8} are the same or different and each is hydrogen atom, group B or C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B, R^{a9} is C_{1-4} alkyl group, and R^{a10} is hydrogen atom or C_{1-4} alkyl group,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(10) The 4-oxoquinoline compound of the above-mentioned (9), wherein R^{32} is a hydrogen atom, $-OR^{a7}$ or $-NR^{a7}R^{a8}$ wherein R^{a7} and R^{a8} are the same or different and each is hydrogen atom, group B or C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(11) The 4-oxoquinoline compound of the above-mentioned (8), wherein

R^{33} is a hydrogen atom, a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the following group B

wherein group B is a group consisting of C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is a saturated or unsaturated ring containing, besides carbon atom(s), at least one heteroatom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and R^{a6} is C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A,

$-OR^{a7}$ or $-NR^{a7}R^{a8}$

wherein R^{a7} and R^{a8} are the same or different and each is hydrogen atom, group B or C_{1-10} alkyl group, optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(12) The 4-oxoquinoline compound of the above-mentioned (11), wherein

R^{33} is a hydrogen atom, $-OR^{a7}$ or $-NR^{a7}R^{a8}$

wherein R^{a7} and R^{a8} are the same or different and each is hydrogen atom, group B or C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(13) The 4-oxoquinoline compound of any of the above-mentioned (8) to (12), wherein

R^{a7} and R^{a8}

are the same or different and each is a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the following group B wherein group B is a group consisting of C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is a saturated or unsaturated ring containing, besides carbon atom(s), at least one heteroatom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or different and

each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and R^{a6} is C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(14) The 4-oxoquinoline compound of the above-mentioned (5), wherein

R^4 and R^5 are the same or different and each is a substituent selected from cyano group, phenyl group, nitro group, halogen atom, C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyloxy group, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a2}COOR^{a3}$ and $-COOR^{a1}$

wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group or benzyl group, and R^{a3} is C_{1-4} alkyl group,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(15) The 4-oxoquinoline compound of the above-mentioned (14), wherein

R^4 is a phenyl group, a halogen atom, a C_{1-4} alkyl group, a halo C_{1-4} alkyloxy group, $-OR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ or $-COOR^{a1}$

wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group or benzyl group, and R^{a3} is C_{1-4} alkyl group,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(16) The 4-oxoquinoline compound of the above-mentioned (15), wherein R^4 is a halogen atom,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(17) The 4-oxoquinoline compound of the above-mentioned (5), wherein

R^5 is a hydrogen atom, a cyano group, a phenyl group, a nitro group, a halogen atom, a C_{1-4} alkyl group, a halo C_{1-4} alkyl group, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ or $-NR^{a1}COR^{a3}$

wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group or benzyl group, and R^{a3} is C_{1-4} alkyl group,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(18) The 4-oxoquinoline compound of the above-mentioned (5), wherein R^6 is a halogen atom,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(19) The 4-oxoquinoline compound of the above-mentioned (5), wherein m is 0 or 1,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(20) The 4-oxoquinoline compound of the above-mentioned (5), wherein

R^1 is a C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the following group A

wherein group A is a group consisting of cyano group, phenyl group, nitro group, halogen atom, C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyloxy group, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ and $-NR^{a2}COOR^{a3}$

wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4}

alkyl group or benzyl group and R^{a3} is C_{1-4} alkyl group,

a substituent selected from $-NR^{a4}R^{a5}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is a saturated or unsaturated ring containing, besides carbon atom(s), at least one heteroatom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and R^{a6} is C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, or

a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and group B

wherein group B is a group consisting of C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$ (wherein R^{a4}, R^{a5}, R^{a6} and group A are as defined above),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(21) The 4-oxoquinoline compound of the above-mentioned (20), wherein

R^1 is a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and group B

wherein group B is a group consisting of C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and R^{a6} is C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(22) The 4-oxoquinoline compound of the above-mentioned 5, which is selected from the group consisting of the following

compounds:

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-1),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-8-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-2),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-methanesulfonylaminoethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-3),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-imidazol-1-ylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-4),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-dimethylcarbamoylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-5),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-methylcarbamoylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-6),

1-Carbamoylmethyl-6-(2,3-Dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-7),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-8),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-4-oxo-1-sulfamoylmethyl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-9),

1-(2-Carboxyethyl)-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-10),

1-(2-Hydroxyethyl)-6-naphthalen-1-ylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-11),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid methyl ester (Example 1-12),

1-(2-Carbamoylethyl)-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-13),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-4-oxo-1-(2-oxopropyl)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-14),

1-Benzyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-15),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-4-oxo-1-phenethyl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-16),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(3-phenylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-17),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-isobutyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-18),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(4-phenylbutyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-19),
1-Biphenyl-2-ylmethyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-20),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(4-hydroxybutyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-21),
1-Benzo[b]thiophen-2-ylmethyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-22),
6-(2,3-dichlorobenzyl)-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-23),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-dimethylaminoethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-24),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-25),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-methoxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-26),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-27),
1-Carboxymethyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-28),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-[2-(4-methylthiazol-5-yl)ethyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-29),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxypropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-30),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-methylsulfanylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-32),
6-(2-Chloro-6-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-33),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(5-hydroxypentyl)-4-oxo-1,4-

dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-34),
6-(2,3-dichlorobenzyl)-1-(2-morpholin-4-ylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-35),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-36),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-37),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-38),
1-Butyl-6-(2,3-Dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-39),
1-Cyclopentylmethyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-40),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-methanesulfonylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-41),
1-Cyclohexylmethyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-42),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-43),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-fluoroethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-44),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-4-oxo-1-(2-pyridin-2-ylethyl)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-45),
1-(2-Aminoethyl)-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-46),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-47),
1-(2-Acetylaminoethyl)-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-48),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-ethoxycarbonylaminoethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-49),
6-(2,3-Difluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-50),

6-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-51),
6-(2-Chlorobenzyl)-4-oxo-1-phenethyl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-65),
6-(2-Chloro-3-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-66),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-methylsulfanylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-68),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-methanesulfonylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-69),
1-tert-Butylsulfamoylmethyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-70),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-methylsulfamoylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-71),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-dimethylsulfamoylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-72),
6-(2-Chloro-3,6-difluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-73),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2,3-Dihydroxypropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-74),
6-(2-Chloro-6-fluorobenzyl)-1-sulfamoylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-75),
6-(2-Chloro-6-fluorobenzyl)-1-methylsulfamoylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-76),
6-(2-Chloro-6-fluorobenzyl)-1-dimethylsulfamoylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-77),
6-(2-Chloro-3-methylbenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-79),
6-(2-Bromobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-80),
6-(2-Chloro-3-methoxybenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-82),
1-(2-Hydroxyethyl)-6-(2-methanesulfonylbenzyl)-4-oxo-1,4-

dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-85),
6-Biphenyl-2-ylmethyl-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-86),
6-(2-Chlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-87),
6-(2-Chloro-5-methylsulfanylbenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-92),
1-(2-Hydroxyethyl)-4-oxo-6-(2-trifluoromethyloxybenzyl)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-93),
6-(2-Chloro-5-methylbenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-97),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-99),
6-(3-Chloro-2,6-difluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-100),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-101),
1-Cyclopropyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-102),
1-Amino-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 2-1),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-methoxycarbonylamino-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 2-2),
1-Acetylamino-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 2-3),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-methanesulfonylamino-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 2-4),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(N-methanesulfonyl-N-methylamino)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 2-5),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 2-6),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 2-7),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-ethylamino-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 2-8),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-5-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-1),
6-(3-Chloro-2-methylbenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-2),
6-(3-Chloro-2-methoxybenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-3),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-4),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-5-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-5),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-7-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-6),
1-(2-Hydroxyethyl)-6-(2-methylaminobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-7),
6-(2-Dimethylaminobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-8),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-4-oxo-1-phenyl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-9),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-10),
1-Cyclobutyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-12),
1-Cyclopentyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-13),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-14),
6-(2-Dimethylsulfamoylbenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-16),
6-(3-Chloro-2,4-difluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-17),
6-(2-Carboxybenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-

dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-18),
1-(2-Hydroxyethyl)-6-(2-methylsulfamoylbenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-19),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-7-ethoxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-20),
7-Chloro-6-(2,3-dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-21),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-7-trifluoromethyl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-22),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-23),
(R)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-24),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-8-trifluoromethyl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-25),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-26),
7-Cyano-6-(2,3-dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-27),
6-(2-Ethylmethylaminobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-28),
6-[2-(N-Methyl-N-propylamino)benzyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-29),
6-[2-(N-Benzyl-N-methylamino)benzyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-30),
6-[2-(N-Methanesulfonyl-N-methylamino)benzyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-31),
6-[2-(N-Isopropyl-N-methylamino)benzyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-32),

1-tert-Butyl-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-33),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-34),
8-Amino-6-(3-chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-35),
7-Carboxy-6-(2,3-dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-36),
6-(3-Chloro-2,6-difluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-37),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-dimethylamino-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-38),
8-Acetylamino-6-(3-chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-39),
5-Cyano-6-(2,3-dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-40),
6-[2-(N-Acetyl-N-methylamino)benzyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-41),
6-(2-Diethylaminobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-42),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-43),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-44),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7,8-dimethoxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-45),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethoxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-47),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-8-methylamino-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-48),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-7-propyloxy-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-

49),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-(dimethylaminomethyleneamino)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-50),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid methyl ester (Example 3-51),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-8-phenoxy-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-52),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-7-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-53),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-8-propylamino-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-54),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethylamino-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-55),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-56),

(S)-6-(3-Chloro-2,6-difluorobenzyl)-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-57),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-8-propyloxy-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-58),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-8-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-59),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-60),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-61),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-dimethylamino-1-(2-

hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-62),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-cyclohexylmethoxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-63),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-diethylamino-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-64),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-methylamino-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-65),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-7-pyrrolidin-1-yl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-66),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethoxy-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-67),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-68),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-cyclohexylmethoxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-69),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-70),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-3-methylbutyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-71),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-7-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-72),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-73),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-7-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-74),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-75),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-7-(2-hydroxyethyloxy)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-76),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-7-(3-hydroxypropyloxy)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-77),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-8-(2-hydroxyethylamino)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-78),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-79),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-dimethylamino-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-80),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-81),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-82),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-83),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-84),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-benzyl-2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-85),

6-(2-Chloro-5-methanesulfonylbenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-1),
6-(2-Ethylbenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-4),
6-(2-Chloro-5-methylbenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-5),
6-(2-Chloro-5-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-6),
6-(5-Bromo-2-chlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-7),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-7-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-9),
6-(2-Chloro-5-hydroxybenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-11),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-5-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-12),
6-(2-Ethoxybenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-13),
6-(2-Hydroxybenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-14),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-7-methyl-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-15),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-8-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-16),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-8-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-17),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-18),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-7-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-

carboxylic acid (Example 4-19),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-7-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-20),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethoxy-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-21),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2-cyclohexyl-1-(hydroxymethyl)ethyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-22),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-3-methylbutyl)-7-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-23),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-8-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-24),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-3-methylbutyl)-8-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-25),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-8-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-26),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-27),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-28),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-7-methylsulfanyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-29),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

(Example 4-30),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-31),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-32),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-33),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-34),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-7-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-35),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-36),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethoxy-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-37),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-38),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutyl)-7-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-39),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-7-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-40),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-8-ethoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic

acid (Example 4-41),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-42),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-7-ethoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-43),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-44),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethoxy-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-45),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-46),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-8-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-47),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethoxy-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-48),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-49),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-8-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-50) and
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-52),
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(23) A pharmaceutical composition comprising a 4-oxoquinoline

compound of any of the above-mentioned (5) to (22), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

(24) An integrase inhibitor comprising a 4-oxoquinoline compound of any of the above-mentioned (1) to (22), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active ingredient.

(25) An antiviral agent comprising a 4-oxoquinoline compound of any of the above-mentioned (5) to (22), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active ingredient.

(26) An anti-HIV agent comprising a 4-oxoquinoline compound of any of the above-mentioned (5) to (22), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active ingredient.

(27) An anti-HIV composition comprising a 4-oxoquinoline compound of any of the above-mentioned (1) to (22), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and other one or more kinds of anti-HIV active substance as an active ingredient.

(28) An anti-HIV agent comprising a 4-oxoquinoline compound of any of the above-mentioned (1) to (22), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active ingredient, for multiple drug therapy with other anti-HIV agent(s).

(29) Use of a 4-oxoquinoline compound of any of the above-mentioned (5) to (22) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the production of an anti-HIV agent.

(30) Use of a 4-oxoquinoline compound of any of the above-mentioned (5) to (22) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the production of an integrase inhibitor.

(31) Use of a 4-oxoquinoline compound of any of the above-mentioned (5) to (22) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the production of an antiviral agent.

(32) A method for the prophylaxis or treatment of an HIV

infectious disease, which comprises administering an effective amount of a 4-oxoquinoline compound of any of the above-mentioned (5) to (22) or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a mammal.

(33) The method for the prophylaxis or treatment of an HIV infectious disease according to the above-mentioned (32), which further comprises administering an effective amount of at least one different anti-HIV active substance to said mammal.

(34) A method for inhibiting integrase, which comprises administering an effective amount of a 4-oxoquinoline compound of any of the above-mentioned (5) to (22) or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a mammal.

(35) A method for the prophylaxis or treatment of a virus infectious disease, which comprises administering an effective amount of a 4-oxoquinoline compound of any of the above-mentioned (5) to (22) or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a mammal.

(36) An anti-HIV composition comprising a 4-oxoquinoline compound of any of the above-mentioned (5) to (22) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

(37) A pharmaceutical composition for inhibiting integrase, which comprises a 4-oxoquinoline compound of any of the above-mentioned (5) to (22) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

(38) An antiviral composition comprising a 4-oxoquinoline compound of any of the above-mentioned (5) to (22) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

(39) A commercial package comprising the composition of the above-mentioned 36 and a written matter associated therewith, the written matter stating that the composition can or should

be used for the prophylaxis or treatment of an HIV infectious disease.

(40) A commercial package comprising the composition of the above-mentioned (37) and a written matter associated therewith, the written matter stating that the composition can or should be used for inhibiting integrase.

(41) A commercial package comprising the composition of the above-mentioned (38) and a written matter associated therewith, the written matter stating that the composition can or should be used for the prophylaxis or treatment of viral infectious disease.

The definitions of each substituent and each moiety used in the present specification are as follows.

The "halogen atom" means fluorine atom, chlorine atom, bromine atom or iodine atom, preferably fluorine atom, chlorine atom or bromine atom.

As R^{32}, R^{33}, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, $R^{6'''}$ and group A, fluorine atom and chlorine atom are particularly preferable, as R^{32} and R^5, chlorine atom is more preferable, and as R^{31}, R^{33}, R^4, $R^{6'}$, $R^{6'''}$ and the halogen atom of the "C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and group B", fluorine atom is more preferable.

The "C_{1-4} alkyl group" means a straight chain or branched chain alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, which is specifically methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, isobutyl group, sec-butyl group or tert-butyl group.

As R^2, R^{31} and R^{a6}, methyl group and ethyl group are preferable, as R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$ and group A, methyl group, ethyl group and isopropyl group are preferable, methyl group is more preferable, as R^{a1} and R^{a2}, methyl group, ethyl group, propyl group and isopropyl group are preferable, methyl group is more preferable, as R^{a3}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} and group A,

methyl group is preferable, and as R^{a4} and R^{a5}, methyl group, ethyl group and tert-butyl group are preferable.

The "halo C_{1-4} alkyl group" is "C_{1-4} alkyl group" defined above, which is substituted by 1 to 9, preferably 1 to 3, "halogen atom" defined above.

Specific examples thereof include 2-fluoroethyl group, 2-chloroethyl group, 2-bromomethyl group, 3-fluoropropyl group, 3-chloropropyl group, 4-fluorobutyl group, 4-chlorobutyl group, trifluoromethyl group, 2,2,2-trifluoroethyl group, 3,3,3-trifluoropropyl group, 4,4,4-trifluorobutyl group, pentafluoroethyl group, 2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl-ethyl group and the like.

As R^{31}, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, $R^{6'''}$ and group A, trifluoromethyl group is preferable.

"The "C_{1-4} alkoxy group" is an alkyloxy group wherein its alkyl moiety is "C_{1-4} alkyl group" defined above, which is specifically exemplified by methoxy group, ethoxy group, propoxy group, isopropyloxy group, butoxy group, isobutyloxy group, tert-butyloxy group and the like.

It is preferably methoxy group for R^{31}.

The "C_{1-4} alkylsulfanyl group" is an alkylsulfanyl group wherein its alkyl moiety is "C_{1-4} alkyl group" defined above. Specific examples thereof include methylsulfanyl group, ethylsulfanyl group, propylsulfanyl group, isopropylsulfanyl group, butylsulfanyl group, isobutylsulfanyl group, tert-butylsulfanyl group and the like.

It is preferably methylsulfanyl group for R^{31}.

The "halo C_{1-4} alkyloxy group" is a halo C_{1-4} alkyloxy group wherein its haloalkyl moiety is "halo C_{1-4} alkyl group" defined above.

Specific examples thereof include 2-fluoroethyloxy group, 2-chloroethyloxy group, 2-bromomethyloxy group, 3-fluoropropyloxy group, 3-chloropropyloxy group, 4-

fluorobutyloxy group, 4-chlorobutyloxy group, trifluoromethyloxy group, 2,2,2-trifluoroethyloxy group, 3,3,3-trifluoropropyloxy group, 4,4,4-trifluorobutyloxy group, pentafluoroethyloxy group, 2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl-ethyloxy group and the like.

It is preferably trifluoromethyloxy group for R^{31}, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, $R^{6'''}$ and group A.

The "C_{3-10} carbon ring group" is a saturated or unsaturated cyclic hydrocarbon group having 3 to 10 carbon atoms, which is specifically exemplified by aryl group, cycloalkyl group, cycloalkenyl group or a fused ring thereof.

Specific examples of the "aryl group" include phenyl group, naphthyl group, pentalenyl group, azulenyl group and the like, preferably phenyl group and naphthyl group, particularly preferably phenyl group.

Specific examples of the "cycloalkyl group" include cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group, cycloheptyl group, cyclooctyl group, adamantyl group, norbornanyl group and the like, preferably cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group and cyclohexyl group.

The "cycloalkenyl group" contains at least one, preferably 1 or 2 double bonds, and is specifically exemplified by cyclopropenyl group, cyclobutenyl group, cyclopentenyl group, cyclopentadienyl group, cyclohexenyl group, cyclohexadienyl group (2,4-cyclohexadien-1-yl group, 2,5-cyclohexadien-1-yl group and the like), cycloheptenyl group and cyclooctenyl group and the like.

Specific examples of the fused ring of these "aryl group", "cycloalkyl group" and "cycloalkenyl group" include indenyl group, indanyl group, 1,4-dihydronaphthyl group, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl group (1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl group, 5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl group and the

like), perhydronaphthyl group and the like. Preferably, it is a fused ring of phenyl group and a different ring, which is exemplified by indenyl group, indanyl group, 1,4-dihydronaphthyl group, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl group and the like, and indanyl group is particularly preferable.

The "C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from group A" is a "C_{3-10} carbon ring group" defined above, which is optionally substituted by 1 to 5, preferably 1 to 3, substituents selected from the following group A, and includes non-substituted "C_{3-10} carbon ring group".

The "group A" is a group constituting of cyano group, phenyl group, nitro group, "halogen atom" defined above, "C_{1-4} alkyl group" defined above, "halo C_{1-4} alkyl group" defined above, "halo C_{1-4} alkyloxy group" defined above, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ and $-NR^{a2}COOR^{a3}$, wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, "C_{1-4} alkyl group" defined above or benzyl group, and R^{a3} is "C_{1-4} alkyl group" defined above.

Specific examples of "$-OR^{a1}$" include hydroxy group, methoxy group, ethoxy group, propoxy group, isopropyloxy group, tert-butoxy group and the like,

specific examples of "$-SR^{a1}$" include mercapto group, methylsulfanyl group, ethylsulfanyl group, propylsulfanyl group, isopropylsulfanyl group, tert-butylsulfanyl group and the like,

specific examples of "$-NR^{a1}R^{a2}$" include amino group, methylamino group, ethylamino group, propylamino group, isopropylamino group, tert-butylamino group, dimethylamino group, diethylamino group, N-ethyl-N-methylamino group, N-methyl-N-propylamino group, N-isopropyl-N-methylamino group, N-benzyl-N-methylamino group and the like,

specific examples of "$-CONR^{a1}R^{a2}$" include carbamoyl group,

methylaminocarbonyl group, ethylaminocarbonyl group, propylaminocarbonyl group, isopropylaminocarbonyl group, tert-butylaminocarbonyl group, dimethylaminocarbonyl group, diethylaminocarbonyl group, N-methyl-N-ethylaminocarbonyl group and the like,

specific examples of "$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$" include sulfamoyl group, methylaminosulfonyl group, ethylaminosulfonyl group, propylaminosulfonyl group, isopropylaminosulfonyl group, tert-butylaminosulfonyl group, dimethylaminosulfonyl group, diethylaminosulfonyl group, N-methyl-N-ethylaminosulfonyl group and the like,

specific examples of "$-COR^{a3}$" include acetyl group, propionyl group, butyryl group, isobutyryl group, pivaloyl group and the like,

specific examples of "$-NR^{a1}COR^{a3}$" include acetylamino group, propionylamino group, butyrylamino group, isobutyrylamino group, pivaloylamino group, N-acetyl-N-methylamino group and the like,

specific examples of "$-SO_2R^{a3}$" include methylsulfonyl group, ethylsulfonyl group, propylsulfonyl group, isopropylsulfonyl group, tert-butylsulfonyl group and the like,

specific examples of "$-NR^{a1}SO_2R^{a3}$" include methylsulfonylamino group, ethylsulfonylamino group, propylsulfonylamino group, isopropylsulfonylamino group, tert-butylsulfonylamino group, N-methyl-N-(methylsulfonyl)amino group and the like,

specific examples of "$-COOR^{a1}$" include carboxyl group, methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, propoxycarbonyl group, isopropyloxycarbonyl group, tert-butoxycarbonyl group and the like, and

specific examples of "$-NR^{a2}COOR^{a3}$" include methoxycarbonylamino group, ethoxycarbonylamino group, propoxycarbonylamino group, isopropyloxycarbonylamino group,

tert-butoxycarbonylamino group and the like.

As group A, cyano group, phenyl group, nitro group, fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, methyl group, ethyl group, isopropyl group, trifluoromethyl group, trifluoromethyloxy group, hydroxy group, methoxy group, ethoxy group, propoxy group, methylsulfanyl group, amino group, methylamino group, ethylamino group, isopropylamino group, dimethylamino group, diethylamino group, N-ethyl-N-methylamino group, N-methyl-N-propylamino group, N-isopropyl-N-methylamino group, N-benzyl-N-methylamino group, carbamoyl group, methylaminocarbonyl group, dimethylaminocarbonyl group, sulfamoyl group, methylaminosulfonyl group, dimethylaminosulfonyl group, acetyl group, acetylamino group, N-acetyl-N-methylamino group, methylsulfonyl group, methylsulfonylamino group, N-methyl-N-(methylsulfonyl)amino group, carboxyl group, methoxycarbonyl group, carboxyamino group and methoxycarbonylamino group are preferable.

As group A, cyano group, phenyl group, nitro group, fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, methyl group, trifluoromethyl group, trifluoromethyloxy group, hydroxy group, methoxy group, ethoxy group, methylsulfanyl group, amino group, methylamino group, dimethylamino group, diethylamino group, N-ethyl-N-methylamino group, N-methyl-N-propylamino group, N-isopropyl-N-methylamino group, N-benzyl-N-methylamino group, dimethylaminocarbonyl group, methylaminosulfonyl group, dimethylaminosulfonyl group, acetylamino group, N-acetyl-N-methylamino group, methylsulfonyl group, N-methyl-N-(methylsulfonyl)amino group and carboxyl group are particularly preferable, and fluorine atom and chlorine atom are more preferable.

The number of substituents is preferably 1 to 3, and when "C_{3-10} carbon ring group" is phenyl group, ring Cy is preferably monosubstituted at the 2-position, monosubstituted at the 3-

position, disubstituted at the 2,3-positions, disubstituted at the 2,4-positions, disubstituted at the 2,5-positions, disubstituted at the 2,6-positions, trisubstituted at the 2,3,4-positions, trisubstituted at the 2,3,5-positions, trisubstituted at the 2,3,6-positions, particularly preferably disubstituted at the 2,3-positions.

Specific examples of the "C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from group A" include phenyl group, naphthyl group, 2-fluorophenyl group, 2-chlorophenyl group, 2-bromophenyl group, 3-fluorophenyl group, 3-chlorophenyl group, 3-bromophenyl group, 4-fluorophenyl group, 2-nitrophenyl group, 3-nitrophenyl group, 2-cyanophenyl group, 3-cyanophenyl group, 2-methylphenyl group, 3-methylphenyl group, 4-methylphenyl group, 2-ethylphenyl group, 3-ethylphenyl group, 2-isopropylphenyl group, 3-isopropylphenyl group, 2-trifluoromethylphenyl group, 3-trifluoromethylphenyl group, 2-hydroxyphenyl group, 3-hydroxyphenyl group, 4-hydroxyphenyl group, 2-methoxyphenyl group, 3-methoxyphenyl group, 2-ethoxyphenyl group, 3-ethoxyphenyl group, 2-propoxyphenyl group, 3-propoxyphenyl group, 2-(trifluoromethyl)phenyl group, 3-(trifluoromethyl)phenyl group, 2-(trifluoromethyloxy)phenyl group, 3-(trifluoromethyloxy)phenyl group, 2-methylsulfamoylphenyl group, 3-methylsulfamoylphenyl group, 2-aminophenyl group, 3-aminophenyl group, 2-(methylamino)phenyl group, 3-(methylamino)phenyl group, 2-(dimethylamino)phenyl group, 3-(dimethylamino)phenyl group, 2-(acetylamino)phenyl group, 3-(acetylamino)phenyl group, 2-biphenyl group, 3-biphenyl group, 2-(methylsulfonyl)phenyl group, 3-(methylsulfonyl)phenyl group, 2-sulfamoylphenyl group, 3-sulfamoylphenyl group, 2-(methylaminosulfonyl)phenyl group, 3-(methylaminosulfonyl)phenyl group, 2-(dimethylaminosulfonyl)phenyl group, 3-

(dimethylaminosulfonyl)phenyl group, 2-(dimethylsulfonyl)phenyl group, 2-(methylsulfonylamino)phenyl group, 3-(methylsulfonylamino)phenyl group, 2-carbamoylphenyl group, 3-carbamoylphenyl group, 2-(methylcarbamoyl)phenyl group, 3-(methylcarbamoyl)phenyl group, 2-(dimethylcarbamoyl)phenyl group, 3-(dimethylcarbamoyl)phenyl group, 2,3-difluorophenyl group, 2,3-dichlorophenyl group, 2,3-dibromophenyl group, 2,4-difluorophenyl group, 2,4-dichlorophenyl group, 2,5-dichlorophenyl group, 2,6-dichlorophenyl group, 2-chloro-3-fluorophenyl group, 2-chloro-4-fluorophenyl group, 2-chloro-5-fluorophenyl group, 2-chloro-6-fluorophenyl group, 3-chloro-2-fluorophenyl group, 5-chloro-2-fluorophenyl group, 5-bromo-2-chlorophenyl group, 2-chloro-5-nitrophenyl group, 2-chloro-3-methylphenyl group, 2-chloro-5-methylphenyl group, 2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl group, 2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl group, 2-chloro-3-hydroxyphenyl group, 2-chloro-5-hydroxyphenyl group, 2-chloro-3-methoxyphenyl group, 2-chloro-5-methoxyphenyl group, 2-chloro-3-methylsulfamoylphenyl group, 2-chloro-5-methylsulfamoylphenyl group, 2-chloro-3-aminophenyl group, 2-chloro-5-aminophenyl group, 2-chloro-3-(methylamino)phenyl group, 2-chloro-5-(methylamino)phenyl group, 2-chloro-3-(dimethylamino)phenyl group, 2-chloro-5-(dimethylamino)phenyl group, 2-chloro-3-(acetylamino)phenyl group, 2-chloro-5-(acetylamino)phenyl group, 2-chloro-3-(methylsulfonyl)phenyl group, 2-chloro-5-(methylsulfonyl)phenyl group, 2-chloro-3-(methylsulfonylamino)phenyl group, 2-chloro-5-(methylsulfonylamino)phenyl group, 2,3,4-trifluorophenyl group, 2-chloro-3,4-difluorophenyl group, 2-chloro-3,5-difluorophenyl group, 2-chloro-3,6-difluorophenyl group, 2-chloro-4,5-difluorophenyl group, 2-chloro-4,6-difluorophenyl group, 3-chloro-2,4-difluorophenyl group, 3-chloro-2,5-difluorophenyl group, 3-chloro-2,6-difluorophenyl group, 2,3-dichloro-4-

fluorophenyl group, 3-chloro-2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl group, 2-chloro-3,5,6-trifluorophenyl group, 3-chloro-2,4,5-trifluorophenyl group, 3-chloro-2,4,6-trifluorophenyl group, 2,3-dichloro-4,5,6-trifluorophenyl group, 3,5-dichloro-3,4,6-trifluorophenyl group, 2,6-dichloro-3,4,5-trifluorophenyl group, perfluorophenyl group, cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group, 2-hydroxycyclopropyl group, 3-hydroxycyclobutyl group, 3-hydroxycyclopentyl group, 2-hydroxycyclohexyl group, 3-hydroxycyclohexyl group, 4-hydroxycyclohexyl group, 4-indanyl group and 1H-inden-4-yl group.

The ring Cy is preferably phenyl group, naphthyl group, 2-chlorophenyl group, 3-chlorophenyl group, 2-bromophenyl group, 3-bromophenyl group, 2-ethylphenyl group, 3-ethylphenyl group, 2-hydroxyphenyl group, 2-ethoxyphenyl group, 3-(trifluoromethyloxy)phenyl group, 3-(methylsulfonyl)phenyl group, 2,3-difluorophenyl group, 2,3-dichlorophenyl group, 2-chloro-3-fluorophenyl group, 2-chloro-4-fluorophenyl group, 2-chloro-5-fluorophenyl group, 2-chloro-6-fluorophenyl group, 3-chloro-2-fluorophenyl group, 5-bromo-2-chlorophenyl group, 2-chloro-5-methylphenyl group, 2-chloro-5-hydroxyphenyl group, 2-chloro-5-(methylsulfonyl)phenyl group, 2-chloro-3,6-difluorophenyl group, 3-chloro-2,4-difluorophenyl group, 3-chloro-2,6-difluorophenyl group, 2-chloro-3-methylphenyl group, 3-chloro-2-methylphenyl group, 2-chloro-3-methoxyphenyl group, 3-chloro-2-methoxyphenyl group, 3-nitrophenyl group, 3-cyanophenyl group, 4-methylphenyl group, 3-trifluoromethylphenyl group, 2-(trifluoromethyloxy)phenyl group, 3-hydroxyphenyl group, 3-ethoxyphenyl group, 3-aminophenyl group, 2-(methylamino)phenyl group, 2-(dimethylamino)phenyl group, 2-(diethylamino)phenyl group, 2-(N-ethyl-N-methylamino)phenyl group, 2-(N-isopropyl-N-methylamino)phenyl group, 2-(N-benzyl-N-methylamino)phenyl

group, 2-(N-acetyl-N-methylamino)phenyl group, 2-(N-methyl-N-methylsulfonylamino)phenyl group, 3-(methylamino)phenyl group, 2-carboxyphenyl group, 3-(dimethylaminocarbonyl)phenyl group, 3-(acetylamino)phenyl group, 2-biphenyl group, 2-(methylsulfonyl)phenyl group, 2-chloro-5-methylsulfanylphenyl group, 2-chloro-5-methylphenyl group, 2-(methylaminosulfonyl)phenyl group, 2-(dimethylaminosulfonyl)phenyl group or 3-(dimethylaminosulfonyl)phenyl group,

particularly preferably 2-chlorophenyl group, 2-bromop enyl group, 2-ethylphenyl group, 2-hydroxyphenyl group, 2-ethoxyphenyl group, 2,3-difluorophenyl group, 2,3-dichlorophenyl group, 2-chloro-3-fluorophenyl group, 3-chloro-2-fluorophenyl group, 2-chloro-4-fluorophenyl group, 2-chloro-5-fluorophenyl group, 2-chloro-6-fluorophenyl group, 5-bromo-2-chlorophenyl group, 2-chloro-5-hydroxyphenyl group, 2-chloro-5-(methylsulfonyl)phenyl group, 2-chloro-3,6-difluorophenyl group, 3-chloro-2,6-difluorophenyl group, 2-chloro-3-methylphenyl group, 2-chloro-3-methoxyphenyl group, 2-trifluoromethylphenyl group, 2-(methylsulfonyl)phenyl group, 2-chloro-5-methylsulfanylphenyl group, 2-chloro-5-methylphenyl group or 2-(dimethylaminosulfonyl)phenyl group, and

more preferably 2,3-dichlorophenyl group, 2,3-difluorophenyl group, 2-chloro-3-fluorophenyl group or 3-chloro-2-fluorophenyl group.

R^1 and group B are preferably phenyl group, 3,4-dichlorophenyl group, 2-biphenyl group, cyclopropyl group, 2-hydroxycyclopropyl group, cyclobutyl group, 2-hydroxycyclobutyl group, 3-hydroxycyclobutyl group, cyclopentyl group, 2-hydroxycyclopentyl group, 3-hydroxycyclopentyl group, cyclohexyl group, 2-hydroxycyclohexyl group, 3-hydroxycyclohexyl group and 4-hydroxycyclohexyl group, particularly preferably phenyl group,

3,4-dichlorophenyl group, 2-biphenyl group, cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group and cyclohexyl group.

As R^{32}, R^{33}, R^1 and group B, phenyl group and cyclohexyl group are preferable.

The "heterocyclic group" means a saturated or unsaturated (inclusive of partially unsaturated and completely unsaturated ones) monocyclic 5- or 6-membered heterocycle containing, besides carbon atom, at least one, preferably 1 to 4, heteroatoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, a fused ring of these heterocycles, or a fused ring of C_{3-10} carbon ring and heterocycle, wherein the carbon ring is selected from benzene, cyclopentane and cyclohexane.

Examples of the "saturated monocyclic heterocyclic group" include pyrrolidinyl group, tetrahydrofuryl group, tetrahydrothienyl group, imidazolidinyl group, pyrazolidinyl group, 1,3-dioxolanyl group, 1,3-oxathiolanyl group, oxazolidinyl group, thiazolidinyl group, piperidinyl group, piperazinyl group, tetrahydropyranyl group, tetrahydrothiopyranyl group, dioxanyl group, morpholinyl group, thiomorpholinyl group, 2-oxopyrrolidinyl group, 2-oxopiperidinyl group, 4-oxopiperidinyl group, 2,6-dioxopiperidinyl group and the like. Preferably, it is pyrrolidinyl group, piperidinyl group or morpholinyl group.

Examples of the "unsaturated monocyclic heterocyclic group" include pyrrolyl group, furyl group, thienyl group, imidazolyl group, 1,2-dihydro-2-oxoimidazolyl group, pyrazolyl group, diazolyl group, oxazolyl group, isoxazolyl group, thiazolyl group, isothiazolyl group, 1,2,4-triazolyl group, 1,2,3-triazolyl group, tetrazolyl group, 1,3,4-oxadiazolyl group, 1,2,4-oxadiazolyl group, 1,3,4-thiadiazolyl group, 1,2,4-thiadiazolyl group, furazanyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, 3,4-dihydro-4-oxopyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyrazinyl group, 1,3,5-triazinyl group,

imidazolinyl group, pyrazolinyl group, oxazolinyl group (2-oxazolinyl group, 3-oxazolinyl group, 4-oxazolinyl group), isoxazolinyl group, thiazolinyl group, isothiazolinyl group, pyranyl group, 2-oxopyranyl group, 2-oxo-2,5-dihydrofuranyl group and 1,1-dioxo-1H-isothiazolyl group. Preferable examples include pyrrolyl group, furyl group, thienyl group, imidazolyl group, pyrazolyl group, oxazolyl group, isooxazolyl group, thiazolyl group, isothiazolyl group, pyridyl group, 2-oxo-2,5-dihydrofuranyl group and 1,1-dioxo-1H-isothiazolyl group.

As a "heterocyclic group, which is a fused ring", indolyl group (e.g., 4-indolyl group, 7-indolyl group and the like), isoindolyl group, 1,3-dihydro-1,3-dioxoisoindolyl group, benzofuranyl group (e.g., 4-benzofuranyl group, 7-benzofuranyl group and the like), indazolyl group, isobenzofuranyl group, benzothiophenyl group (e.g., 4-benzothiophenyl group, 7-benzothiophenyl group and the like), benzoxazolyl group (e.g., 4-benzoxazolyl group, 7-benzooxazolyl group and the like), benzimidazolyl group (e.g., 4-benzimidazolyl group, 7-benzimidazolyl group and the like), benzothiazolyl group (e.g., 4-benzothiazolyl group, 7-benzothiazolyl group and the like), indolizinyl group, quinolyl group, isoquinolyl group, 1,2-dihydro-2-oxoquinolyl group, quinazolinyl group, quinoxalinyl group, cinnolinyl group, phthalazinyl group, quinolizinyl group, puryl group, pteridinyl group, indolinyl group, isoindolinyl group, 5,6,7,8-tetrahydroquinolyl group, 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl group, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolyl group, benzo[1,3]dioxolyl group, 3,4-methylenedioxypyridyl group, 4,5-ethylenedioxypyrimidinyl group, chromenyl group, chromanyl group, isochromanyl group and the like can be mentioned.

It is preferably a fused ring of monocyclic 5- or 6-membered heterocycle and benzene ring. Specific examples thereof include indolyl group, benzofuranyl group,

benzothiophenyl group, benzimidazolyl group, benzoxazolyl group, benzothiazolyl group and benzo[1,3]dioxolyl group and the like.

The "heterocyclic group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from group A" is a "heterocyclic group" defined above, which is optionally substituted by 1 to 5, preferably 1 to 3, substituents selected from "group A" defined above and includes non-substituted "heterocyclic group".

The "heterocyclic group" is preferably a monocyclic heterocycle containing 1 or 2 heteroatoms, or a heterocycle which is a fused ring thereof with a benzene ring.

Specific examples of "heterocyclic group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from group A" include pyrrolidinyl group, piperidinyl group, morpholino group, pyrrolyl group, 2-pyrrolyl group, 3-pyrrolyl group, 2-furyl group, 3-furyl group, 2-thienyl group, 3-thienyl group, 4,5-dichlorothiophen-3-yl group, 2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl group, 1,1-dioxo-1H-isothiazol-5-yl group, 4-methylthiazol-5-yl group, imidazolyl group, 2-imidazolyl group, 3-imidazolyl group, 4-imidazolyl group, pyrazolyl group, 2-oxazolyl group, 3-isoxazolyl group, 2-thiazolyl group, 3-isothiazolyl group, 3-fluoropyridin-2-yl group, 3-chloropyridin-2-yl group, 3-chloro-4-fluoropyridin-2-yl group, 3,5-dichloropyridin-2-yl group, 3-pyridyl group, 2-fluoropyridin-3-yl group, 2-chloropyridin-3-yl group, 2-chloro-4-fluoropyridin-3-yl group, 2-chloro-5-fluoropyridin-3-yl group, 2,5-dichloropyridin-3-yl group, 2-chloro-6-fluoropyridin-3-yl group, 2,6-dichloropyridin-3-yl group, 4-pyridyl group, 2-fluoropyridin-4-yl group, 2-chloropyridin-4-yl group, 2-chloro-3-fluoropyridin-4-yl group, 2,3-difluoropyridin-4-yl group, 2,3-dichloropyridin-4-yl group, 2,5-dichloropyridin-4-yl group, 2-chloro-6-fluoropyridin-4-yl group, 2,6-dichloropyridin-4-yl

group, 2-chloro-3,6-difluoropyridin-4-yl group, 2-chloro-3,5-difluoropyridin-4-yl group, 2,3,6-trifluoropyridin-4-yl group, 2,3,5,6-tetrafluoropyridin-4-yl group, 2-indolyl group, 3-indolyl group, 4-indolyl group, 7-indolyl group, 2-benzofuranyl group, 4-benzofuranyl group, 7-benzofuranyl group, 2-benzothiophenyl group, 4-benzothiophenyl group, 7-benzothiophenyl group, 2-benzimidazolyl group, 4-benzimidazolyl group, 2-benzoxazolyl group, 4-benzoxazolyl group, 7-benzoxazolyl group, 2-benzothiazolyl group, 4-benzothiazolyl group, 7-benzothiazolyl group, 2-benzo[1,3]dioxolyl group, 4-benzo[1,3]dioxolyl group, 5-benzo[1,3]dioxolyl group and the like.

As ring Cy, 2-pyridyl group and 4-pyridyl group are preferable,

as R^1 and group B, imidazolyl group, 2-pyridyl group, 2-benzothiophenyl group, morpholino group and 4-methylthiazol-5-yl group are preferable, and

as R^{32} and R^{33}, pyrrolidinyl group is preferable.

The "C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and group B" is a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by the substituent group selected from the "halogen atom" defined above and the "group B" defined below, and may be a non-substituted alkyl group. The alkyl moiety is straight chain or branched chain alkyl group having 1 to 10 carbon atoms. Specific examples thereof include methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, isobutyl group, sec-butyl group, tert-butyl group, pentyl group, isopentyl group, 1-methylbutyl group, 1-ethylpropyl group, 2-ethylpropyl group, 1,1-dimethylpropyl group, 1,2-dimethylpropyl group, tert-pentyl group, hexyl group, isohexyl group, 1-methylpentyl group, 1,1-dimethylbutyl group, 1,2-dimethylbutyl group, 1,3-dimethylbutyl group, 1-ethylbutyl group, 1-ethyl-1-

methylpropyl group, 1-ethyl-2-methylpropyl group, 1,1,2-trimethylpropyl group, 1,2,2-trimethylpropyl group, 1-ethyl-1-methylpropyl group, heptyl group, isoheptyl group, 1-methylhexyl group, 1,1-dimethylpentyl group, 1,2-dimethylpentyl group, 1,3-dimethylpentyl group, 1,4-dimethylpentyl group, 1,1,2-trimethylbutyl group, 1,1,3-trimethylbutyl group, 1,2,2-trimethylbutyl group, 1,2,3-trimethylbutyl group, 1,3,3-trimethylbutyl group, 1-ethylpentyl group, 1-ethyl-2-methylbutyl group, 1-ethyl-3-methylbutyl group, 2-ethyl-1-methylbutyl group, 1-propylbutyl group, 1-ethyl-2,2-dimethylpropyl group, 1-isopropyl-2-methylpropyl group, 1-isopropyl-1-methylpropyl group, 1,1-diethylpropyl group, 1,1,2,2-tetramethylpropyl group, 1-isopropylbutyl group, 1-ethyl-1-methylbutyl group, octyl group, nonyl group, decanyl group and the like, with preference given to straight chain or branched chain alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, particularly preferably branched chain alkyl group having 1 to 6 carbon atoms.

The "group B" is a group consisting of the "C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from group A" defined above, the "heterocyclic group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from group A" defined above, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$.

As used herein, R^{a4} and R^{a5} are the same or different and each is a hydrogen atom, a "C_{1-4} alkyl group" defined above, a "C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from group A" defined above or a "heterocyclic group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from group A" defined above, and R^{a6} is a "C_{1-4} alkyl group" defined above, a "C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from

group A" defined above or a "heterocyclic group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from group A" defined above.

Specific examples of $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$ include substituents recited in the definitions of "$-OR^{a1}$", "$-SR^{a1}$", "$-NR^{a1}R^{a2}$", "$-CONR^{a1}R^{a2}$", "$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$", "$-COR^{a3}$", "$-NR^{a1}COR^{a3}$", "$-SO_2R^{a3}$", "$-NR^{a1}SO_2R^{a3}$", "$-COOR^{a1}$" and "$-NR^{a2}COOR^{a3}$" for "group A", respectively, and the like.

Specific examples of "C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and group B" include methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, isobutyl group, sec-butyl group, tert-butyl group, pentyl group, isopentyl group, 1-methylbutyl group, 1-ethylpropyl group, 2-ethylpropyl group, 1,1-dimethylpropyl group, 1,2-dimethylpropyl group, tert-pentyl group, hexyl group, isohexyl group, 1-methylpentyl group, 1,1-dimethylbutyl group, 1,2-dimethylbutyl group, 1,3-dimethylbutyl group, 1-ethylbutyl group, 1-ethyl-1-methylpropyl group, 1-ethyl-2-methylpropyl group, 1,1,2-trimethylpropyl group, 1,2,2-trimethylpropyl group, 1-ethyl-1-methylpropyl group, heptyl group, isoheptyl group, 1-methylhexyl group, 1,1-dimethylpentyl group, 1,2-dimethylpentyl group, 1,3-dimethylpentyl group, 1,4-dimethylpentyl group, 1,1,2-trimethylbutyl group, 1,1,3-trimethylbutyl group, 1,2,2-trimethylbutyl group, 1,2,3-trimethylbutyl group, 1,3,3-trimethylbutyl group, 1-ethylpentyl group, 1-ethyl-2-methylbutyl group, 1-ethyl-3-methylbutyl group, 2-ethyl-1-methylbutyl group, 1-propylbutyl group, 1-ethyl-2,2-dimethylpropyl group, 1-isopropyl-2-methylpropyl group, 1-isopropyl-1-methylpropyl group, 1,1-diethylpropyl group, 1,1,2,2-tetramethylpropyl group, 1-isopropylbutyl group, 1-ethyl-1-methylbutyl group,

fluoromethyl group, trifluoromethyl group, chloroethyl group, 2-fluoroethyl group, 2-chloroethyl group, 3-fluoropropyl group, 2-chloropropyl group, 2,2,2-trifluoroethyl group, 2-hydroxyethyl group, 2-hydroxypropyl group, 2-hydroxy-1-methylethyl group, 2-hydroxy-1,1-dimethylethyl group, 1-(hydroxymethyl)propyl group, 3-hydroxypropyl group, 2-hydroxybutyl group, 4-hydroxybutyl group, 2-hydroxypentyl group, 5-hydroxypentyl group, 2,3-dihydroxypropyl group, 2,3-dihydroxybutyl group, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl group, 2-hydroxy-2-methylpropyl group, 1-(hydroxymethyl)butyl group, 1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl group, 1-(hydroxymethyl)-2,2-dimethylpropyl group, 1-(hydroxymethyl)-2-methylbutyl group, 2-hydroxy-1-phenylethyl group, 2-hydroxy-2-phenylethyl group, 1-(hydroxymethyl)-2-phenylethyl group, 3-methyl-1-(hydroxymethyl)butyl group, 2-ethyl-1-(hydroxymethyl)butyl group, 3-hydroxy-1-methylpropyl group, 1,1-dimethyl-3-hydroxypropyl group, 1,2-dimethyl-3-hydroxypropyl group, 1-isopropyl-3-hydroxypropyl group, 2,2-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)propyl group, 1-ethyl-3-hydroxypropyl group, 2-hydroxy-1-isopropylpropyl group, 1-ethyl-1-(hydroxymethyl)propyl group, 1,1-dimethyl-2-hydroxypropyl group, 1,2-dimethyl-2-hydroxypropyl group, 1-ethyl-2-hydroxypropyl group, 4-hydroxy-1-methylbutyl group, 2-ethyl-1-(hydroxymethyl)-2-methylbutyl group, 3,3-dimethyl-1-(hydroxymethyl)butyl group, 1-(hydroxymethyl)pentyl group, 4-methyl-1-(hydroxymethyl)pentyl group, methoxymethyl group, 2-methoxyethyl group, methylsulfanylmethyl group, 2-(methylsulfanyl)ethyl group, 2-aminoethyl group, 2-(dimethylamino)ethyl group, carboxymethyl group, 2-carboxyethyl group, 2-carboxypropyl group, 3-carboxypropyl group, carbamoylmethyl group, 2-carbamoylethyl group, methylaminocarbonylmethyl group, dimethylaminocarbonylmethyl group, 2-(phenylaminocarbonyl)ethyl group, 2-oxopropyl group,

methylsulfonylmethyl group, 2-(methylsulfonyl)ethyl group, sulfamoylmethyl group, methylaminosulfonylmethyl group, dimethylaminosulfonylmethyl group, tert-butylaminosulfonylmethyl group, 2-(acetylamino)ethyl group, 2-(methylsulfonylamino)ethyl group, 2-(ethoxycarbonylamino)ethyl group, benzyl group, phenethyl group, 3-phenylpropyl group, 4-phenylbutyl group, 2-biphenylmethyl group, 3,4-dichlorobenzyl group, 2-hydroxy-2-phenylethyl group, cyclopentylmethyl group, cyclohexylmethyl group, 2-cyclohexylethyl group, 1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl group, 1-cyclohexylmethyl-2-hydroxyethyl group, phenylaminocarbonylmethyl group, 2-pyridin-2-ylethyl group, 2-imidazol-1-ylethyl group, 2-benzothiophen-2-ylethyl group, 2-morpholinoethyl group, 2-(4-methylthiazolin-5-yl)ethyl group, 1-carboxyethyl group, 1-carbamoylethyl group, 1-carboxy-2-methylpropyl group, 1-carbamoyl-2-methylpropyl group, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl group, 1-(hydroxymethyl)-2-mercaptoethyl group, 1-(hydroxymethyl)-3-(methylsulfanyl)propyl group, 2-carboxy-1-(hydroxymethyl)ethyl group, 2-carbamoyl-1-(hydroxymethyl)ethyl group, 2-(indol-3-yl)-1-(hydroxymethyl)ethyl group, 2-(imidazol-4-yl)-1-(hydroxymethyl)ethyl group, 2-(4-hydroxyphenyl)-1-(hydroxymethyl)ethyl group, 3-carbamoyl-1-(hydroxymethyl)propyl group, 5-amino-1-(hydroxymethyl)pentyl group and the like.

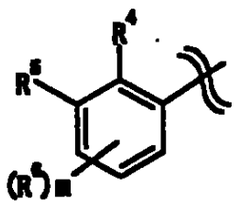
R^1 is preferably methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, isobutyl group, tert-butyl group, 2-fluoroethyl group, 2, 2, 2-trifluoroethyl group, 2-hydroxyethyl group, 2-hydroxypropyl group, 3-hydroxypropyl group,4-hydroxybutyl group, 5-hydroxypentyl group, 2,3-dihydroxypropyl group, 2-hydroxy-1-methylethyl group, 2-hydroxy-1,1-dimethylethyl group, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl group, 1-(hydroxymethyl)propyl group, 2-hydroxy-2-methylpropyl group, 1-(hydroxymethyl)butyl group, 1-

(hydroxymethyl)-2-methylpropyl group, 1-(hydroxymethyl)-2,2-dimethylpropyl group, 1-(hydroxymethyl)-2-methylbutyl group, 1-(hydroxymethyl)-3-methylbutyl group, 2-hydroxy-1-phenylethyl group, 2-hydroxy-2-phenylethyl group, 1-(hydroxymethyl)-2-phenylethyl group, 2-methoxyethyl group, methylsulfanylmethyl group, 2-(methylsulfanyl)ethyl group, 2-aminoethyl group, 2-(dimethylamino)ethyl group, carboxymethyl group, 2-carboxyethyl group, 3-carboxypropyl group, carbamoylmethyl group, 2-carbamoylethyl group, methylaminocarbonylmethyl group, dimethylaminocarbonylmethyl group, 2-(phenylaminocarbonyl)ethyl group, 2-oxopropyl group, methylsulfonylmethyl group, 2-(methylsulfonyl)ethyl group, sulfamoylmethyl group, methylaminosulfonylmethyl group, dimethylaminosulfonylmethyl group, tert-butylaminosulfonylmethyl group, 2-(acetylamino)ethyl group, 2-(methylsulfonylamino)ethyl group, 2-(ethoxycarbonylamino)ethyl group, benzyl group, phenethyl group, 3-phenylpropyl group, 4-phenylbutyl group, 2-biphenylmethyl group, 3,4-dichlorobenzyl group, cyclopentylmethyl group, cyclohexylmethyl group, 1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl group, 1-cyclohexylmethyl-2-hydroxyethyl group, 2-pyridin-2-ylethyl group, 2-imidazol-1-ylethyl group, 2-morpholinoethyl group, 2-(4-methylthiazolin-5-yl)ethyl group or benzothiophen-2-ylmethyl group, particularly preferably alkyl group branched at the 1-position and/or alkyl group substituted by hydroxy group. Specific examples thereof include 2-hydroxy-1-methylethyl group, 1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl group, 1-(hydroxymethyl)-2,2-dimethylpropyl group, 1-(hydroxymethyl)-2-methylbutyl group, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl group and 2-phenyl-1-(hydroxymethyl)ethyl group. When these particularly preferable substituents are in optically active forms, S form is more preferable.

R^{32} and R^{33} are preferably methyl group, ethyl group and

trifluoromethyl group, and R^{a7} and R^{a8} are preferably methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, 2-hydroxyethyl group, 3-hydroxypropyl group and cyclohexylmethyl group, more preferably methyl group, ethyl group and isopropyl group, and particularly preferably methyl group.

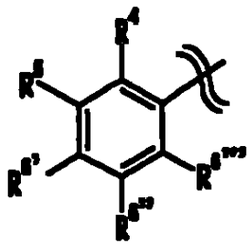
The ring Cy in the formula [I] is preferably a "C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from group A" defined above, more preferably



wherein R^4, R^5, R^6 and m are as defined above. A more preferable embodiment here is the same as the 4-oxoquinoline compound represented by the formula [II], wherein m is preferably 0 or 1, more preferably 0.

The group A for ring Cy is preferably cyano group, phenyl group, nitro group, "halogen atom" defined above, "C_{1-4} alkyl group" defined above, "halo C_{1-4} alkyl group" defined above, "halo C_{1-4} alkyloxy group" defined above, "$-OR^{a1}$" defined above, "$-SR^{a1}$" defined above, "$-NR^{a1}R^{a2}$" defined above, "$-CONR^{a1}R^{a2}$" defined above, "$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$" defined above, "$-NR^{a1}COR^{a3}$" defined above, "$-SO_2R^{a3}$" defined above or "$-NR^{a1}SO_2R^{a3}$" defined above, more preferably cyano group, phenyl group, nitro group, "halogen atom", "C_{1-4} alkyl group", "halo C_{1-4} alkyl group", "halo C_{1-4} alkyloxy group", "$-OR^{a1}$", "$-SR^{a1}$", "$-NR^{a1}R^{a2}$", "$-SO_2R^{a3}$", "$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$" or "$-NR^{a1}COR^{a3}$", and particularly preferably "halogen atom" defined above.

The ring Cy is more preferably



wherein $R^{6'}$, $R^{6''}$ and $R^{6'''}$ are substituents selected from hydrogen atom and "group A" defined above, and R^4 and R^5 are as defined above.

R^4 is preferably phenyl group, "halogen atom" defined above, "C_{1-4} alkyl group" defined above, "halo C_{1-4} alkyloxy group" defined above, "$-OR^{a1}$" defined above, "$-NR^{a1}R^{a2}$" defined above, "$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$" defined above, "$-NR^{a1}COR^{a3}$" defined above, "$-SO_2R^{a3}$" defined above, "$-COOR^{a1}$" defined above or "$-NR^{a1}SO_2R^{a3}$" defined above,

more preferably "halogen atom", "C_{1-4} alkyl group", "halo C_{1-4} alkyloxy group", "$-OR^{a1}$" or "$-NR^{a1}R^{a2}$", and particularly preferably "halogen atom" defined above,

R^5 is preferably hydrogen atom, cyano group, nitro group, "halogen atom" defined above, "C_{1-4} alkyl group" defined above, "halo C_{1-4} alkyl group" defined above, "$-OR^{a1}$" defined above, "$-SR^{a1}$" defined above, "$-NR^{a1}R^{a2}$" defined above, "$-CONR^{a1}R^{a2}$" defined above, "$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$" defined above or "$-NR^{a1}COR^{a3}$" defined above,

more preferably hydrogen atom, "halogen atom" or "C_{1-4} alkyl group", and particularly preferably "halogen atom".

R^6 is preferably "halogen atom", "C_{1-4} alkyl group" defined above, "$-SO_2R^{a3}$" defined above, "$-OR^{a1}$" defined above or "$-SR^{a1}$" defined above, more preferably "halogen atom".

$R^{6'}$ and $R^{6'''}$ are preferably the same or different and each is hydrogen atom or "halogen atom" defined above, $R^{6''}$ is preferably hydrogen atom, "halogen atom" defined above, "C_{1-4} alkyl group" defined above, "$-SO_2R^{a3}$" defined above, "$-OR^{a1}$"

defined above or "-SR^{a1}" defined above, more preferably, hydrogen atom, "halogen atom", "C_{1-4} alkyl group" defined above or "-SR^{a1}" defined above, and more preferably hydrogen atom.

R^1 is preferably "C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from group A" defined above, "heterocyclic group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from group A" defined above "-OR^{a4}" defined above (here, it is concretely preferably methoxy group), "-$NR^{a4}R^{a5}$" defined above (here, it is concretely preferably amino group, methylamino group, ethylamino group or dimethylamino group), "-$NR^{a4}COR^{a6}$" defined above (here, it is concretely preferably acetylamino group), "-$NR^{a4}SO_2R^{a6}$" defined above (here, it is concretely preferably, methylsulfonylamino group or N-methyl-N-(methylsulfonyl)amino group), "-$NR^{a5}COOR^{a6}$" defined above (here, it is concretely preferably methoxycarbonylamino group) or "C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and group B" defined above, more preferably, "C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from group A" defined above or "C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and group B", more preferably "C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and group B" defined above.

R^2 is preferably hydrogen atom.

R^{31} is preferably hydrogen atom, cyano group, "halogen atom" defined above, hydroxy group or "C_{1-4} alkoxy group" defined above, more preferably hydrogen atom, cyano group, "halogen atom" defined above or "C_{1-4} alkoxy group" defined above, more preferably hydrogen atom, cyano group or "C_{1-4} alkoxy group" defined above, particularly preferably hydrogen atom.

R^{32} is preferably hydrogen atom, cyano group, "halogen

atom" defined above, "heterocyclic group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from group A" defined above, "C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and group B" defined above, "$-OR^{a7}$" defined above, "$-SR^{a7}$" defined above, "$-NR^{a7}R^{a8}$" defined above, "$-COOR^{a10}$" defined above or "$-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$" defined above, more preferably hydrogen atom, "$-OR^{a7}$" defined above, "$-SR^{a7}$" defined above or "$-NR^{a7}R^{a8}$" defined above, more preferably hydrogen atom or "$-OR^{a7}$" defined above, particularly preferably "$-OR^{a7}$".

R^{33} is preferably hydrogen atom, "C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and group B" defined above, "$-OR^{a7}$" defined above or "$-NR^{a7}R^{a8}$" defined above, more preferably hydrogen atom, "$-OR^{a7}$" defined above or "$-NR^{a7}R^{a8}$" defined above, more preferably hydrogen atom or "$-OR^{a7}$" defined above, particularly preferably hydrogen atom.

It is preferable that one of R^{32} and R^{33} be hydrogen atom, and the other be "$-OR^{a7}$" defined above.

It is preferable that R^{31} be hydrogen atom and R^{32} or R^{33} be other than hydrogen atom.

The "pharmaceutically acceptable salt thereof" may be any as long as it forms a non-toxic salt with a compound of the above-mentioned formula [I] or [II]. For example, it can be obtained by reaction with an inorganic acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, hydrobromic acid and the like; an organic acid such as oxalic acid, malonic acid, citric acid, fumaric acid, lactic acid, malic acid, succinic acid, tartaric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, gluconic acid, ascorbic acid, methylsulfonic acid, benzylsulfonic acid and the like; an inorganic base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide, ammonium hydroxide and

the like; an organic base such as methylamine, diethylamine, triethylamine, triethanolamine, ethylenediamine, tris(hydroxymethyl)methylamine, guanidine, choline, cinchonine and the like; or an amino acid such as lysin, arginine, alanine and the like. The present invention encompasses water-containing products, hydrates and solvates of each compound.

In addition, the compounds represented by the above-mentioned formulas [I] and [II] have various isomers. For example, E form and Z form are present as geometric isomers, and when an asymmetric carbon atom exists, enantiomer and diastereomer are present as stereoisomers based thereon, and tautomer can be present. Accordingly, the present invention encompasses all these isomers and mixtures thereof. The compound of the present invention is preferably isolated and purified from various isomers, byproducts, metabolites or prodrugs, where one having a purity of 90% or above is preferable and one having a purity of 95% or above is more preferable.

The present invention also encompasses prodrugs and metabolites of each compound.

By the "prodrug" is meant a derivative of the compound of the present invention, which has a chemically or metabolically decomposable group and which, after administration to a body, restores to the original compound to show its inherent efficacy, including a complex and a salt free of covalent bond.

The prodrug is utilized for, for example, improving absorption by oral administration or targeting of a target site.

As the site to be modified, highly reactive functional groups in the compound of the present invention, such as hydroxyl group, carboxyl group, amino group, thiol group and

the like, are mentioned.

Examples of the hydroxyl-modifying group include acetyl group, propionyl group, isobutyryl group, pivaloyl group, benzoyl group, 4-methylbenzoyl group, dimethylcarbamoyl group, sulfo group and the like. Examples of the carboxyl-modifying group include ethyl group, pivaloyloxymethyl group, 1-(acetyloxy)ethyl group, 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl group, 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl group, carboxylmethyl group, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl group, phenyl group, o-tolyl group and the like. Examples of the amino-modifying group include hexylcarbamoyl group, 3-methylthio-1-(acetylamino)propylcarbonyl group, 1-sulfo-1-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)methyl group, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl group and the like.

The compound of the present invention can be administered to a mammal (human, mouse, rat, hamster, rabbit, cat, dog, bovine, sheep, swine and the like) as an anti-HIV agent, an integrase inhibitor, an antiviral agent and the like.

When the compound of the present invention is used as a pharmaceutical preparation, it is admixed with pharmaceutically acceptable carriers, excipients, diluents, extending agents, disintegrants, stabilizers, preservatives, buffers, emulsifiers, flavoring agents, coloring agents, sweetening agents, thickeners, correctives, dissolution aids, and other additives, that are generally known *per se*, such as water, vegetable oil, alcohol (e.g., ethanol or benzyl alcohol etc.), polyethylene glycol, glycerol triacetate, gelatin, carbohydrate (e.g., lactose, starch etc.), magnesium stearate, talc, lanolin, petrolatum and the like, formed into tablet, pill, powder, granule, suppository, injection, eye drop, liquid, capsule, troche, aerosol, elixir, suspension, emulsion, syrup and the like by a conventional method, and

administered systemically or topically, and orally or parenterally.

While the dose varies depending on age, body weight, symptom, treatment effect, administration method and the like, it is generally 0.01 mg to 1 g per administration for an adult, which is given once to several times a day orally or in a dosage form of an injection such as intravenous injection and the like.

An anti-HIV agent is generally required to sustain its effect for a long time, so that can be effective not only for temporal suppression of viral growth but also for prohibition of viral re-growth. This means that a long term administration is necessary and that a high single dose may be frequently inevitable to sustain effect for a longer period through the night. Such long term and high dose administration increases the risk of causing side effects.

In view of this, one of the preferable modes of the 4-oxoquinoline compound of the present invention is such compound permitting high absorption by oral administration, and such compound capable of maintaining blood concentration of the administered compound for an extended period of time.

By the "prophylaxis of AIDS" is meant, for example, administration of a pharmaceutical agent to an individual who tested HIV positive but has not yet developed the disease state of AIDS, administration of a pharmaceutical agent to an individual who shows an improved disease state of AIDS after treatment but who carries HIV still to be eradicated and whose relapse of AIDS is worried, and administration of a pharmaceutical agent before the infection of HIV out of a fear of possible infection.

Examples of the "other anti-HIV agents" and "other anti-HIV active substance" to be used for a multiple drug combination therapy include an anti-HIV antibody, an HIV

vaccine, immunostimulants such as interferon and the like, an HIV ribozyme, an HIV antisense drug, a reverse transcriptase inhibitor, a protease inhibitor, an inhibitor of bond between a bond receptor (CD4, CXCR4, CCR5 and the like) of a host cell recognized by virus and the virus, and the like.

Specific examples of the HIV reverse transcriptase inhibitor include Retrovir(R) (zidovudine), Epivir(R) (lamivudine), Zerit(R) (sanilvudine), Videx(R) (didanosine), Hivid(R) (zalcitabine), Ziagen(R) (abacavir sulfate), Viramune(R) (nevirapine), Stocrin(R) (efavirenz), Rescriptor(R) (delavirdine mesylate), Combivir(R) (zidovudine+lamivudine), Trizivir(R) (abacavir sulfate+lamivudine+zidovudine), Coactinon(R) (emivirine), Phosphonovir(R), Coviracil(R), alovudine (3'-fluoro-3'-deoxythymidine), Thiovir (thiophosphonoformic acid), Capravirin (5-[(3,5-dichlorophenyl)thio]-4-isopropyl-1-(4-pyridylmethyl)imidazole-2-methanol carbamic acid), Tenofovir disoproxil fumarate ((R)-[[2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phosphonic acid bis(isopropoxycarbonyloxymethyl)ester fumarate), DPC-083 ((4S)-6-chloro-4-[(1E)-cyclopropylethenyl]-3,4-dihydro-4-trifluoromethyl-2(1H)-quinazolinone), DPC-961 ((4S)-6-chloro-4-(cyclopropylethynyl)-3,4-dihydro-4-(trifluoromethyl)-2(1H)-quinazolinone), DAPD ((-)-β-D-2,6-diaminopurine dioxolane),Immunocal, MSK-055, MSA-254, MSH-143, NV-01, TMC-120, DPC-817,GS-7340, TMC-125, SPD-754, D-A4FC, capravirine, UC-781, emtricitabine, alovudine, Phosphazid, UC-781, BCH-10618, DPC-083, Etravirine, BCH-13520, MIV-210,Abacavir sulfate/lamivudine, GS-7340, GW-5634, GW-695634 and the like, wherein (R) means a registered trademark (hereinafter the same) and the names of other pharmaceutical agents are general names.

Specific examples of the HIV protease inhibitor include

Crixivan(R) (indinavir sulfate ethanolate), saquinavir, Invirase(R) (saquinavir mesylate), Norvir(R) (ritonavir), Viracept(R) (nelfinavir mesylate), lopinavir, Prozei(R) (amprenavir), Kaletra(R) (ritonavir+lopinavir), mozenavir dimesylate ([4R-(4α,5α,6β)]-1-3-bis[(3-aminophenyl)methyl]-hexahydro-5,6-dihydroxy-4,7-bis(phenylmethyl)-2H-1,3-diazepin-2-one dimethanesulfonate), tipranavir (3'-[(1R)-1-[(6R)-5,6-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-phenylethyl-6-propyl-2H-pyra:,-3-yl]propyl]-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinesulfonamide), lasinavir (N-[5(S)-(tert-butoxycarbonylamino)-4(S)-hyd oxy-6-phenyl-2(R)-(2,3,4-trimethoxybenzyl)hexanoyl]-L-valine 2-methoxyethylenamide), KNI-272 ((R)-N-tert-butyl-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-N-[(R)-2-N-(isoquinolin-5-yloxyacetyl)amino-3-methylthiopropanoyl]amino-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide), GW-433908, TMC-126, DPC-681, buckminsterfullerene, MK-944A (MK944 (N-(2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl)-2(R)-phenylmethyl-4(S)-hydroxy-5-[4-(2-benzo[b]furanylmethyl)-2(S)-(tert-butylcarbamoyl)piperazin-1-yl]pentanamide)+indinavir sulfate), JE-2147 ([2(S)-oxo-4-phenylmethyl-3(S)-[(2-methyl-3-oxy)phenylcarbonylamino]-1-oxabutyl]-4-[(2-methylphenyl)methylamino]carbonyl-4(R)-5,5-dimethyl-1,3-thiazole), BMS-232632 ((3S,8S,9S,12S)-3,12-bis(1,1-dimethylethyl)-8-hydroxy-4,11-dioxo-9-(phenylmethyl)-6-[[4-(2-pyridinyl)phenyl]methyl]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanedicarboxylic acid dimethyl ester), DMP-850 ((4R,5S,6S,7R)-1-(3-amino-1H-indazol-5-ylmethyl)-4,7-dibenzyl-3-butyl-5,6-dihydroxyperhydro-1,3-diazepin-2-one), DMP-851, RO-0334649, Nar-DG-35, R-944, VX-385, TMC-114, Tipranavir, Fosamprenavir sodium, Fosamprenavir calcium, Darunavir, GW-0385, R-944, RO-033-4649, AG-1859 and the like.

The HIV integrase inhibitor is exemplified by S-1360, L-870810 and the like, the DNA polymerase inhibitor or DNA synthesis inhibitor is exemplified by Foscavir(R), ACH-126443

(L-2',3'-didehydro-dideoxy-5-fluorocytidine), entecavir ((1S,3S,4S)-9-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-methylenecyclopentyl]guanine), calanolide A ([10R-(10α,11β,12α)]-11,12-dihydro-12-hydroxy-6,6,10,11-tetramethyl-4-propyl-2H,6H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b"]tripyran-2-one), calanolide B, NSC-674447 (1,1'-azobisformamide), Iscador (viscum album extract), Rubutecan and the like, the HIV antisense drug is exemplified by HGTV-43, GEM-92 and the like, the anti-HIV antibody or other antibody is exemplified by NM-01, PRO-367, KD-247, Cytolin(R), TNX-355 (CD4 antibody), AGT-1, PRO-140 (CCR5 antibody), Anti-CTLA-4 MAb and the like, the HIV vaccine or other vaccine is exemplified by ALVAC(R), AIDSVAX(R), Remune(R), HIV gp41 vaccine, HIV gp120 vaccine, HIV gp140 vaccine, HIV gp160 vaccine, HIV p17 vaccine, HIV p24 vaccine, HIV p55 vaccine, AlphaVax Vector System, canarypox gp160 vaccine, AntiTat, MVA-F6 Nef vaccine, HIV rev vaccine, C4-V3 peptide, p2249f, VIR-201, HGP-30W, TBC-3B, PARTICLE-3B and the like, Antiferon (interferon-α vaccine) and the like, the interferon or interferon agonist is exemplified by Sumiferon(R), MultiFeron(R), interferon-τ, Reticulose, Human leukocyte interferon alpha and the like, the CCR5 antagonist is exemplified by SCH-351125 and the like, the pharmaceutical agent acting on HIV p24 is exemplified by GPG-NH2 (glycyl-prolyl-glycinamide) and the like, the HIV fusion inhibitor is exemplified by FP-21399 (1,4-bis[3-[(2,4-dichlorophenyl)carbonylamino]-2-oxo-5,8-disodium sulfonyl]naphthyl-2,5-dimethoxyphenyl-1,4-dihydrazone), T-1249, Synthetic Polymeric Construction No3, pentafuside, FP-21399, PRO-542, Enfuvirtide and the like, the IL-2 agonist or antagonist is exemplified by interleukin-2, Imunace(R), Proleukin(R), Multikine(R), Ontak(R) and the like, the TNF-α antagonist is exemplified by Thalomid(R) (thalidomide), Remicade(R) (infliximab), curdlan sulfate and the like, the α-

glucosidase inhibitor is exemplified by Bucast(R) and the like, the purine nucleoside phosphorylase inhibitor is exemplified by peldesine (2-amino-4-oxo-3H,5H-7-[(3-pyridyl)methyl]pyrrolo[3,2-d]pyrimidine) and the like, the apoptosis agonist or inhibitor is exemplified by Arkin Z(R), Panavir(R), Coenzyme Q10 (2-deca(3-methyl-2-butenylene)-5,6-dimethoxy-3-methyl-p-benzoquinone) and the like, the cholinesterase inhibitor is exemplified by Cognex(R) and the like, and the immunomodulator is exemplified by Imunox(R), Prokine(R), Met-enkephalin (6-de-L-arginine-7-de-L-arginine-8-de-L-valinamide-adrenorphin), WF-10 (10-fold dilute tetrachlorodecaoxide solution), Perthon, PRO-542, SCH-D, UK-427857, AMD-070, AK-602 and the like.

In addition, Neurotropin(R), Lidakol(R), Ancer 20(R), Ampligen(R), Anticort(R), Inactivin(R) and the like, PRO-2000, Rev M10 gene, HIV specific cytotoxic T cell (CTL immunotherapy, ACTG protocol 080 therapy, CD4-ζ gene therapy), SCA binding protein, RBC-CD4 complex, Motexafin gadolinium, GEM-92, CNI-1493, (±)-FTC, Ushercell, D2S, BufferGel(R), VivaGel(R), Glyminox vaginal gel, sodium lauryl sulfate, 2F5, 2F5/2G12, VRX-496, Ad5gag2, BG-777, IGIV-C, BILR-255 and the like are exemplified.

As the "other anti-HIV agents" and "other anti-HIV active substance" to be used for a multiple drug combination therapy with the compound of the present invention, preferred are a reverse transcriptase inhibitor and a protease inhibitor. Two or three, or even a greater number of pharmaceutical agents can be used in combination, wherein a combination of pharmaceutical agents having different action mechanisms is one of the preferable embodiments. In addition, selection of pharmaceutical agents free of side effect duplication is preferable.

Specific combination of pharmaceutical agents include a

combination of a group consisting of Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine, Indinavir, Nelfinavir, Atanazavir, Ritonavir+Indinavir, Ritonavir+Lopinavir, Ritonavir+Saquinavir, Didanosine+Lamivudine, Zidovudine+Didanosine, Stavudine+Didanosine, Zidovudine+Lamivudine, Stavudine+Lamivudine, and Emtriva and the 4-oxoquinoline compound [I] of the present invention (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. August 13, 2001). Particularly preferably, two drug therapy by the combination with Efavirenz, Indinavir, Nelfinavir, Tenofovir, Emtricitabine, Zidovudine and Lamivudine, and three drug therapy by the combination with Zidovudine+Lamivudine, Tenofovir+Lamivudine, Tenofovir+Zidovudine, Tenofovir+Efavirenz, Tenofovir+Nelfinavir, Tenofovir+Indinavir, Tenofovir+Emtricitabine, Emtricitabine+Lamivudine, Emtricitabine+Zidovudine, Emtricitabine+Efavirenz, Emtricitabine+Nelfinavir, Emtricitabine+Indinavir, Nelfinavir+Lamivudine, Nelfinavir+Zidovudine, Nelfinavir+Efavirenz, Nelfinavir+Indinavir, Efavirenz+Lamivudine, Efavirenz+Zidovudine, and Efavirenz+Indinavir can be mentioned.

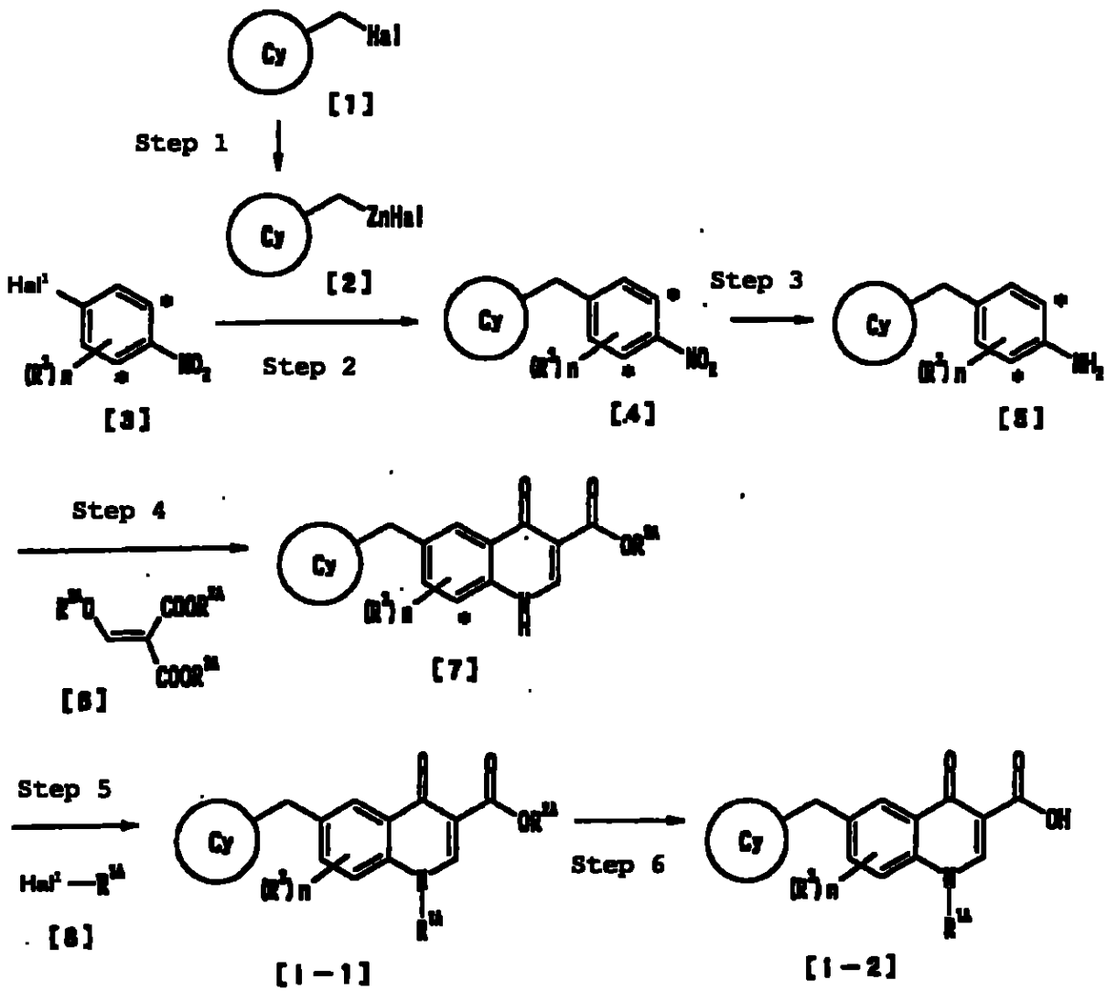
Some examples of the production methods of the compounds used for embodiment of the present invention are shown in the following. However, the production method of the compounds of the present invention is not limited to these examples.

Even in the absence of description in the production method, efficient production can be afforded, where necessary, by introducing a protecting group into a functional group followed by deprotection in a subsequent step, by using a compound with a functional group as a precursor in each step and converting the group to a desired functional group in a suitable step, by exchanging the order of respective

production methods and steps, or by other method.

The workup in each step can be applied by a typical method, wherein isolation and purification is performed by selecting or combining conventional methods as necessary, such as crystallization, recrystallization, distillation, partitioning, silica gel chromatography, preparative HPLC and the like.

Production Method 1-1



wherein Hal is a halogen atom such as chlorine atom, bromine atom and the like; Hal^1 is a halogen atom such as bromine atom, iodine atom and the like; R^{1A} is "C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom

and group B" defined above; R^{2A} is "C_{1-4} alkyl group" defined above, which is preferably methyl group or ethyl group; in compound [6], each R^{2A} may be different but preferably the same; $(R^3)_n$ is a substituent of any of R^{31}, R^{32} and R^{33}, which may be the same or different; n is an integer of 1 to 3; where the substituent R^3 does not simultaneously substitute at both of the * positions, and other symbols are as defined above.

Step 1

Under an argon or nitrogen stream, zinc powder and 1,2-dibromoethane are reacted in a solvent with heating, and trimethylsilyl chloride is added to allow reaction. Then, to the reaction solution is added a solution of compound [1] to allow reaction to give compound [2].

As preferable solvents, ether solvents such as 1,4-dioxane, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran (THF) and the like; hydrocarbon solvents such as benzene, toluene, hexane, xylene and the like; and the like can be mentioned.

Step 2

The compound [2] is reacted with compound [3] in a solvent in the presence of a catalyst and, where necessary, a ligand such as triphenylphosphine, tri(2-furyl)phosphine and the like, and under an argon or nitrogen stream with cooling or with heating to give compound [4].

As the catalyst, palladium catalysts such as bis(dibenzylideneacetone)palladium, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium, dichlorobis(triphenylphosphine)palladium, dichlorobis(benzonitrile)palladium, dichloroethylenediamine palladium, palladium acetate, tetrakis(triphenylphosphine)palladium and the like, nickel catalyst and the like can be mentioned.

As preferable solvents, ether solvents such as 1,4-dioxane, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran (THF) and the like; hydrocarbon solvents such as benzene, toluene, hexane, xylene and the like and the like can be mentioned.

Step 3

The compound [4] is reduced by a conventional method such as reduction with zinc or iron under neutral or alkaline conditions; iron and acid; tin or tin(II) chloride and conc. hydrochloric acid; alkali sulfide; alkaline hydrosulfide and the like, catalytic reduction under a hydrogen atmosphere, and the like to give compound [5].

For example, to compound [4] are added acetic acid and zinc powder with cooling, and the mixture is reacted at room temperature to give compound [5]. Alternatively, palladium-carbon is added to a solution of compound [4] in a mixed solvent of THF and methanol and the mixture is reacted under a hydrogen atmosphere at room temperature to give compound [5].

Step 4

The compound [5] is reacted with compound [6] in a solvent with heating.

As preferable solvents, alcohol solvents such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol and the like; hydrocarbon solvents such as benzene, toluene, hexane, xylene and the like; halogenated solvents such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane and the like; ether solvents such as 1,4-dioxane, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran and the like and a mixed solvents thereof can be mentioned.

Then, after removal of the solvent, the residue is reacted in a solvent such as diphenyl ether or a mixture of diphenyl ether and diphenyl, such as Dowtherm A (trademark, Fluka) and the like, with heating to give compound [7].

Step 5

The compound [7] is reacted with compound [8] in a solvent in the presence of a base to give compound [I-1].

As the base, potassium carbonate, sodium carbonate, lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride and the like can be mentioned, with preference given to potassium carbonate.

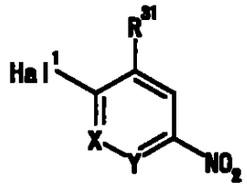
As the solvents, hydrocarbon solvents such as benzene, toluene, hexane, xylene and the like; ether solvents such as 1,4-dioxane, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran and the like; polar solvents such as dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, acetonitrile and the like and a mixed solvent thereof can be mentioned.

Step 6

The compound [I-1] is subjected to hydrolysis in a solvent at room temperature or with heating under basic conditions with sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide and the like, or under acidic conditions with hydrochloric acid, sulfuric acid and the like to give compound [I-2].

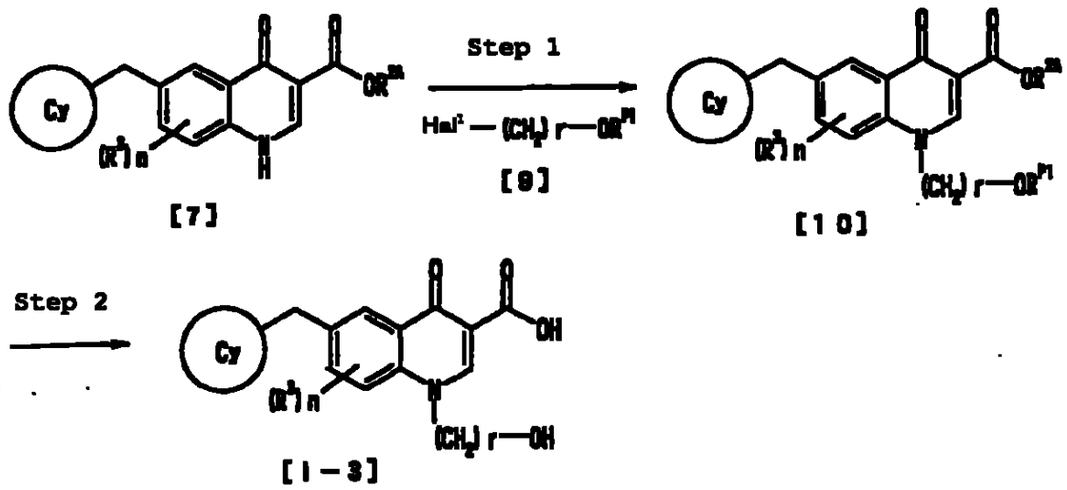
As the solvents, alcohol solvents such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol and the like; hydrocarbon solvents such as benzene, toluene, hexane, xylene and the like; halogenated solvents such as dichloromethane, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane and the like; ether solvents such as 1,4-dioxane, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran and the like; polar solvents such as dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, acetonitrile and the like; water and a mixed solvent thereof can be mentioned.

By a reaction in the same manner as in Production Method 1-1 using compound [20] represented by



instead of compound [3], compound [I] can be obtained.

Production Method 1-2 Example of production method using compound [9] in which a hydroxyl-protecting group has been introduced



wherein r is an integer of 1 to 6, R^{P1} is a hydroxyl-protecting group, and other symbols are as defined above.

Step 1

The compound [7] obtained in the same manner as in Production Method 1-1 and compound [9] are reacted in the same mannet as in Production Method 1-1, Step 5 to give compound [10].

Step 2

The compound [10] is deprotected by a conventional method to give compound [I-3].

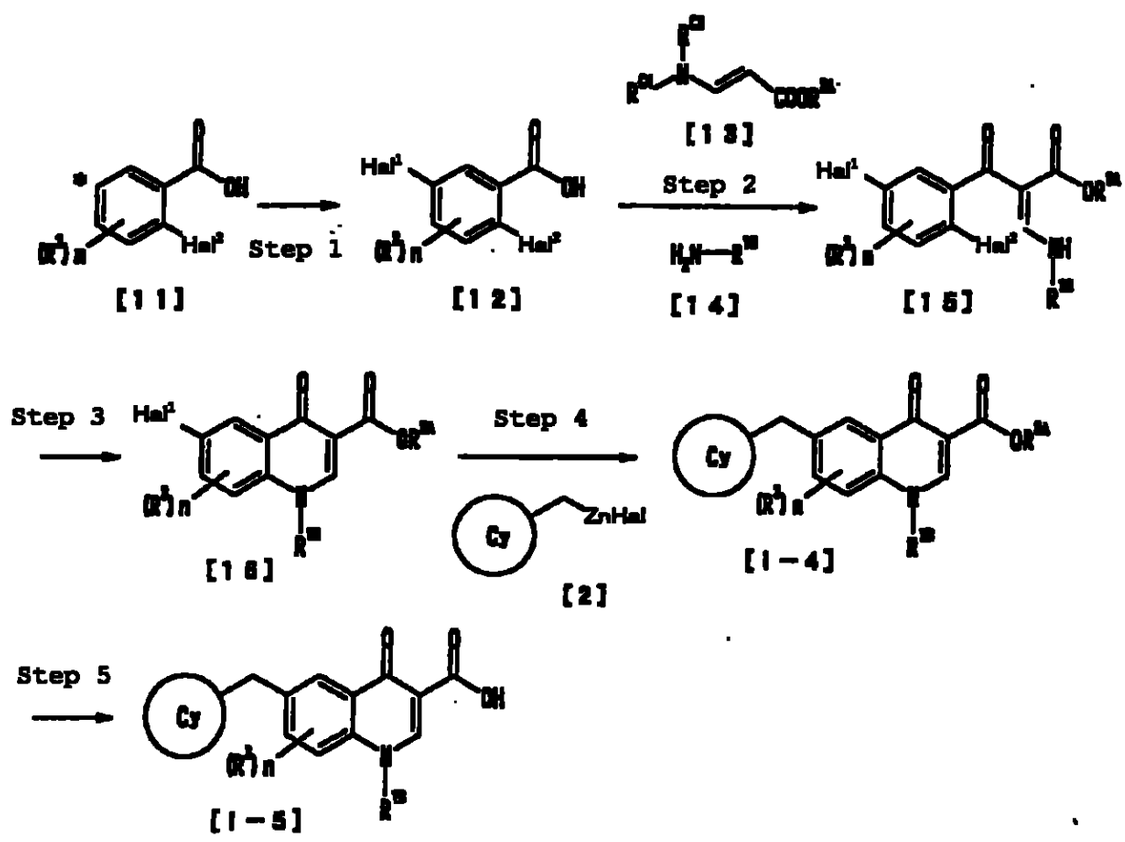
As the hydroxyl-protecting group, acetyl group, methyloxycarbonyl group, methoxymethyl group, methoxyethoxymethyl group, trimethylsilyl group, tert-

butyldimethylsilyl group, tert-butyldiphenylsilyl group and the like can be mentioned.

For example, when R^{P1} is acetyl group or methyloxycarbonyl group, a reaction with heating in the presence of a base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like achieves deprotection. A treatment comprising addition of conc. hydrochloric acid and heating, heating in conc. ammonia and the like may be applied.

For example, when R^{P1} is tert-butyldimethylsilyl group, deprotection can be achieved by a treatment with tetrabutylammonium fluoride in THF at room temperature a treatment in the presence of sodium hydroxide in THF with heating, a treatment with acetic acid-water-THF at room temperature or with heating, and the like. In this step, the deprotection of R^{P1} and hydrolysis of R^{2A} can be performed in two stages.

Production Method 2-1



wherein Hal^2 is a halogen atom and preferably a fluorine atom or a chlorine atom, R^{C3} and R^{C4} are the same or different and each is a lower alkyl group such as methyl group, ethyl group and the like, R^{1B} is a "C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and group B" defined above, a "C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from group A" defined above, a "heterocyclic group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from group A" defined above or "$-OR^{24}$" defined above, and other symbols are as defined above, wherein the substituent R^3 is not substituted at the * position.

Step 1

Here, Hal^1 is preferably bromine or iodine, and compound [12] can be obtained by conventional halogenation.

For example, compound [11] is reacted with a halogenating

agent such as N-bromosuccinimide, N-iodosuccinimide and the like in a solvent such as trifluoromethanesulfonic acid, acetic acid, conc. sulfuric acid, DMF and the like at room temperature or with heating to give compound [12].

Step 2

An acid halide is obtained by a conventional method by, for example, reacting compound [12] with heating with a halogenating agent such as oxalyl chloride, thionyl chloride and the like, in a solvent such as hydrocarbon solvents (e.g., toluene, xylene etc.); halogenated solvent (e.g., dichloromethane, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane etc.); ethyl acetate and the like.

Here, for example, when thionyl chloride is used as a halogenating agent, a catalytic amount of DMF may be added.

Then, compound [13] is added to allow reaction in a solvent in the presence of a base such as triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, pyridine and the like at room temperature or with heating, after which the resulting compound is reacted with compound [14] at room temperature or with heating to give compound [15].

As the solvent, hydrocarbon solvents such as benzene, toluene, hexane, xylene and the like; halogenated solvents such as dichloromethane, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane and the like; ether solvents such as 1,4-dioxane, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran and the like; polar solvents such as acetonitrile and the like, ethyl acetate and a mixed solvent thereof can be mentioned.

Step 3

The compound [15] is reacted in the presence of a base such as sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, potassium tert-butoxide, sodium hydride, potassium hydride and the like, in a solvent to give compound [16].

As one of the preferable production methods, compound [15] may be reacted in the presence of 1,8-diazacyclo[5.4.0]-7-undecene in a solvent at room temperature or with heating to give compound [16].

As the solvent, hydrocarbon solvents such as benzene, toluene, hexane, xylene and the like; halogenated solvents such as dichloromethane, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane and the like; ether solvents such as 1,4-dioxane, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran and the like; polar solvents such as dimethylformamide dimethyl sulfoxide, acetonitrile and the like and a mixed solvent thereof can be mentioned.

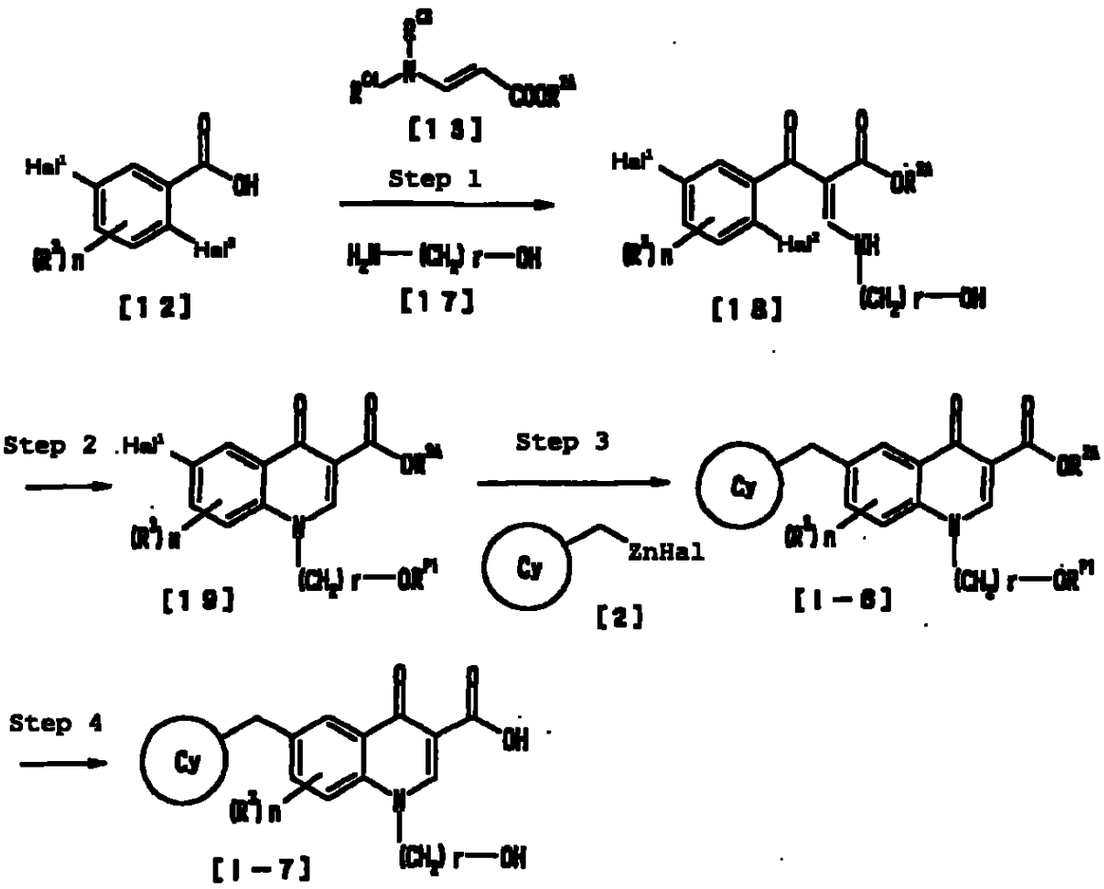
Step 4

The compound [16] is reacted with compound [2] in the same manner as in Production Method 1-1, Step 2 to give compound [I-4].

Step 5

The compound [I-4] is subjected to hydrolysis in the same manner as in Production Method 1-1, Step 6 to give compound [I-5].

Production Method 2-2 Example of production method comprising introduction and removal of hydroxyl-protecting group



wherein each symbol is as defined above.

Step 1

The compound [12] obtained in the same manner as in Production Method 2-1, Step 1 is reacted with compound [13] and compound [17] in the same manner as in Production Method 2-1, Step 2 to give compound [18].

Step 2

A protecting group is introduced into hydroxyl group of compound [18] by a conventional method and then the compound is cyclized in the same manner as in Production Method 2-1, Step 3 to give compound [19].

Alternatively, compound [18] is cyclized in the same manner as in Production Method 2-1, Step 3 and then a protecting group is introduced into hydroxyl group by a

conventional method to give compound [19].

For example, when R^{P1} is a tert-butyldimethylsilyl group, compound [18] may be reacted with imidazole and tert-butyldimethylsilyl chloride in a solvent such as DMF and toluene at room temperature.

When R^{P1} is a methoxycarbonyl group, compound [18] may be reacted with pyridine and methyl chlorocarbonate in a solvent such as chloroform with cooling or at room temperature.

A similar production method can be used for NH_2-$R^{1A'}$, wherein $R^{1A'}$ is a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by at least one hydroxyl group instead of compound [17].

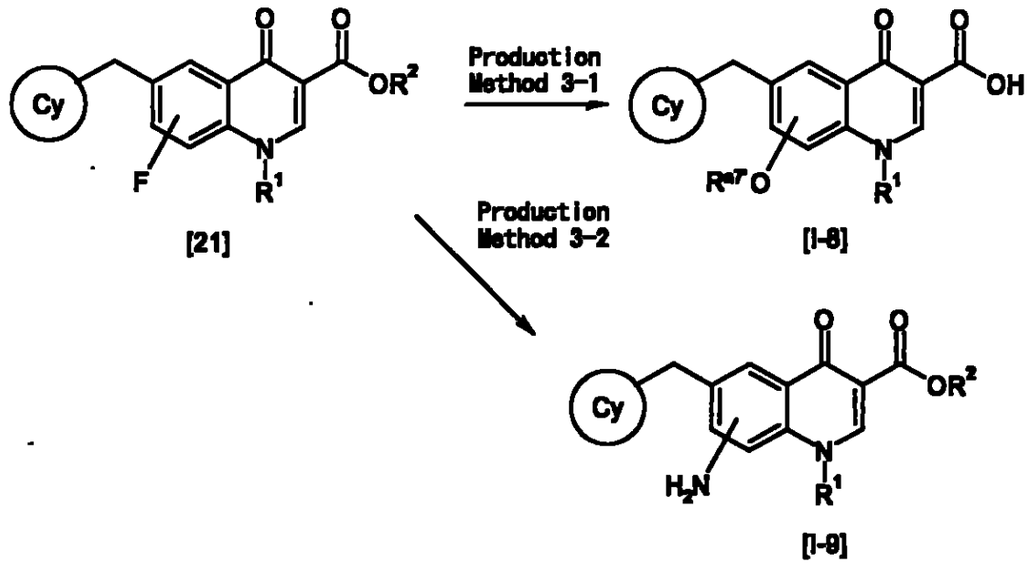
Step 3

The compound [19] is reacted with compound [2] in the same manner as in Production Method 1-1, Step 2 to give compound [I-6].

Step 4

The compound [I-6] is subjected to hydrolysis by a conventional method in the same manner as in Production Method 1-2, Step 2 to give compound [I-7]. In this step, the deprotection of R^{P1} and hydrolysis of R^{2A} can be performed in two stages.

Production Method 3



wherein $R^{a7'}$ is a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and group B, and other symbols are as defined above.

The fluorine atom on 4-oxoquinoline can be converted to -OR^{a7}, -SR^{a7} or -$NR^{a7}R^{a8}$ by a reaction with nucleophilic agent by a conventional method. They can be further converted to -$NR^{a7}COR^{a9}$ or -N=CH-$NR^{a10}R^{a11}$ by a conventional method.

This production method is suitable for introducing a substituent into the 7-position on 4-oxoquinoline.

Production Method 3-1

An alkoxy group is introduced into compound [21] by a conventional method to give compound [I-8].

For example, compound [I-8] can be obtained by reaction with metal alkoxide with heating in an alcohol solvent such as methanol, ethanol, propanol, butanol and the like, and then hydrolysis.

A solvent and a metal alkoxide need to be determined corresponding to a desired alkoxy group. In the case of a methoxy group, sodium methoxide or potassium methoxide is reacted in methanol, and in the case of an ethoxy group, sodium ethoxide or potassium ethoxide is reacted in ethanol.

Production Method 3-2

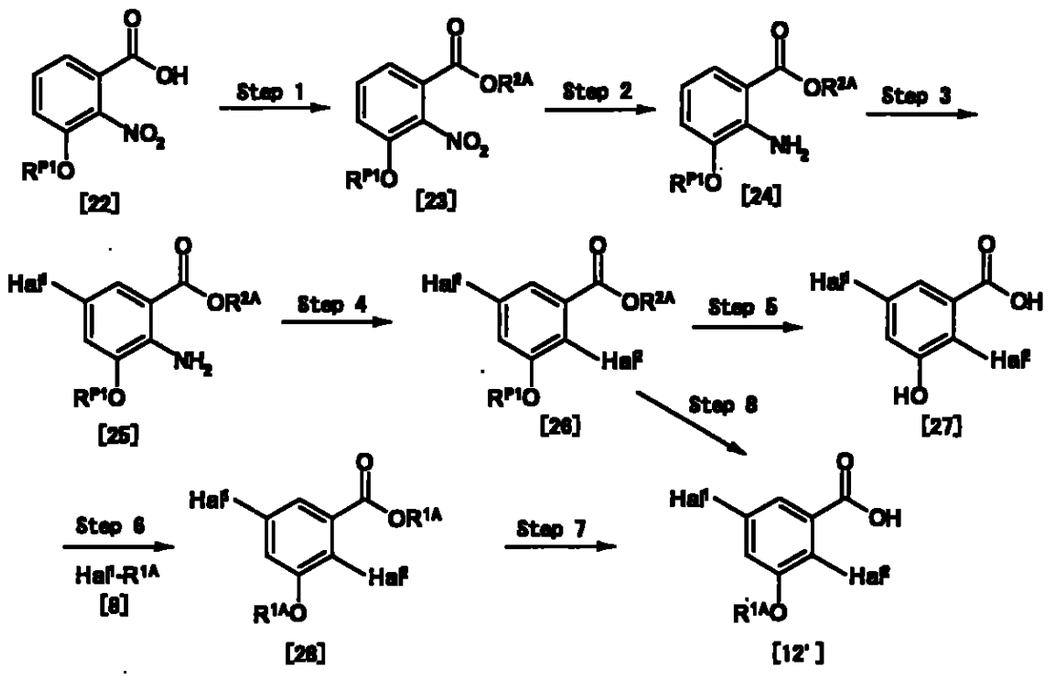
The compound [21] is subjected to amination by a conventional method to give compound [I-9].

For example, compound [I-9] can be obtained by a reaction with an amine in an inactive organic solvent such as THF, dioxane, chloroform, dichloromethane, methanol, ethanol, pyridine and the like with heating.

In addition, compound [I-9] can be also obtained by a reaction with an amine with microwave irradiation in DMF.

Production Method 4

Examples of the production methods of intermediate compound [12] are shown below.



wherein each symbol is as defined above.

Step 1

A protecting group is introduced into carboxylic acid of compound [22] by a conventional method to give compound [23].

In the case of esterification, for example, compound [23] can be obtained by a reaction with an alkylating agent such as methyl iodide and the like in a solvent such as DMF, THF, toluene and the like in the presence of a base such as sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride, potassium hydride and the like.

Step 2

The compound [23] is reduced by a conventional method in the same manner as in Production Method 1-1, Step 3 to give compound [24].

Step 3

The compound [24] is subjected to halogenation by a conventional method in the same manner as in Production Method 2-1, Step 1 to give compound [25].

Step 4

The compound [25] is subjected to diazotization with sodium nitrite and hydrochloric acid or sulfuric acid in water or an inactive organic solvent such as THF, dioxane, ethyl acetate, chloroform, dichloromethane, methanol, ethanol, pyridine and the like with cooling or at room temperature, and then subjected to halogenation with cuprous halide such as copper chloride and the like and conc. hydrochloric acid with cooling or with heating to give compound [26]. Here, Hal^2 is preferably a chlorine atom.

Step 5

The hydroxyl group of compound [26] is deprotected by a conventional method to give compound [27].

For example, when R^{P1} is a methyl group, compound [27] can be obtained by reaction with boron tribromide in dichloromethane with cooling.

Step 6

The compound [27] is reacted with compound [8] in the presence of a base in a solvent to give compound [28].

As compound [8], for example, an alkylating agent such as ethyl iodide and the like can be mentioned.

As the base, potassium carbonate, sodium carbonate, lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride and the like can be mentioned, with preference given to potassium carbonate.

As the solvent, alcohol solvents such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol and the like; hydrocarbon solvents such as benzene, toluene, hexane, xylene and the like; halogenated solvents such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane and the like; ether solvents such as 1,4-dioxane, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran and the like; polar solvents such as dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, acetonitrile and the like; water and a mixed solvent thereof can be

mentioned.

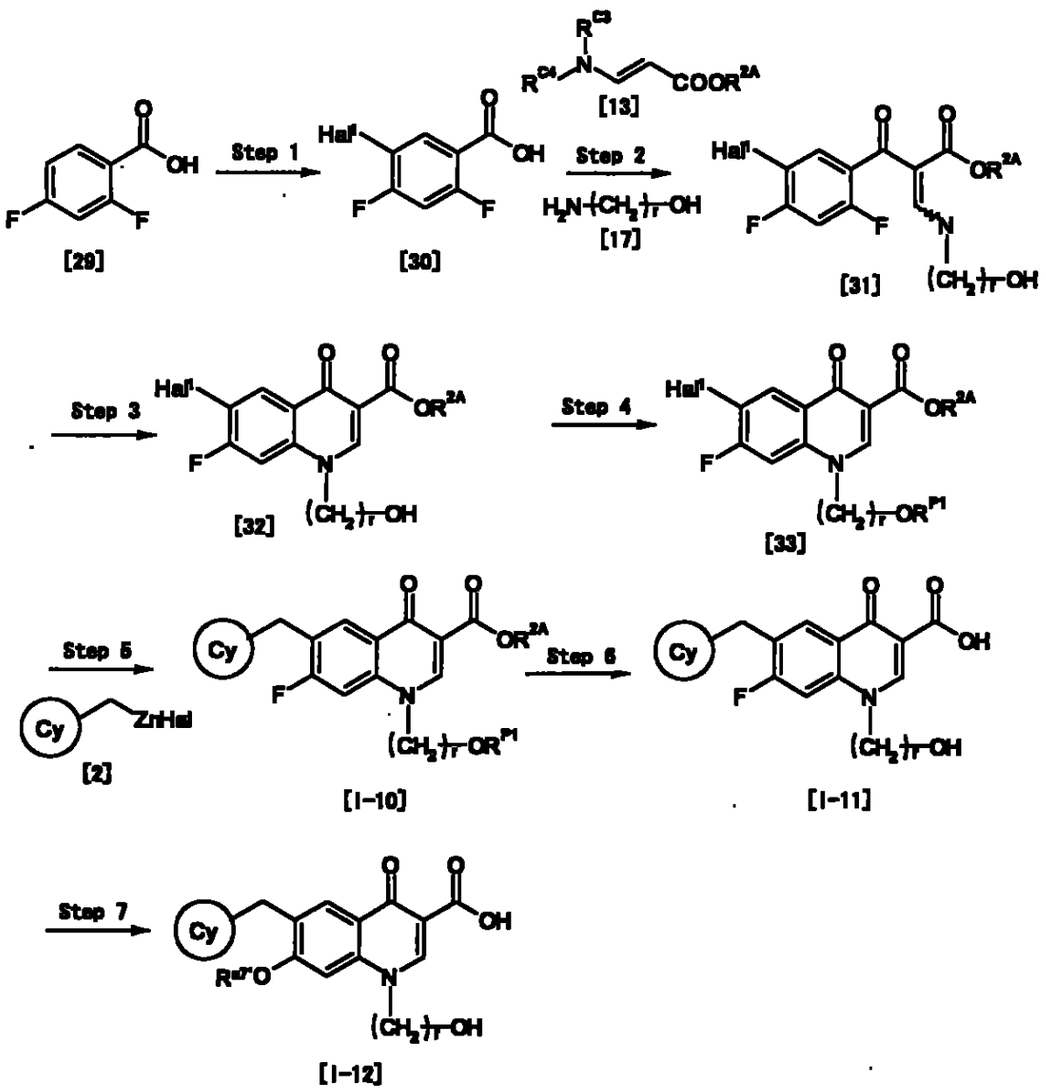
Step 7

The compound [28] is subjected to hydrolysis by a conventional method in the same manner as in Production Method 1-1, Step 6 to give compound [12'].

Step 8

When R^{P1} in compound [26] is a desired substituent, compound [12'] can be obtained in the same manner as in Step 7.

Production Method 5



wherein each symbol is as defined above.

Step 1

The compound [29] is subjected to halogenation by a conventional method in the same manner as in Production Method 2-1, Step 1 to give compound [30].

Step 2

The compound [30] is reacted with compound [13] and compound [17] in the same manner as in Production Method 2-1, Step 2 to give compound [31].

Step 3

The compound [31] is reacted in the same manner as in Production Method 2-1, Step 3 to give compound [32].

Step 4

The compound [32] is reacted in the same manner as in Production Method 2-2, Step 2 to give compound [33].

Step 5

The compound [33] is reacted with compound [2] in the similar as in Production Method 1-1, Step 2 to give compound [I-10].

Step 6

The compound [I-10] is subjected to hydrolysis in the same manner as in Production Method 1-2, Step 2 to give compound [I-11].

Step 7

The compound [I-12] can be obtained by introducing an alkoxy group into compound [I-11] by a conventional method in a similar manner as in Production Method 3-1.

The 4-oxoquinoline compound represented by the formula [I] of the present invention, a pharmaceutically acceptable salt thereof and a production method are explained in detail by referring to Examples, which are not to be construed as limitative.

Reference Example 1

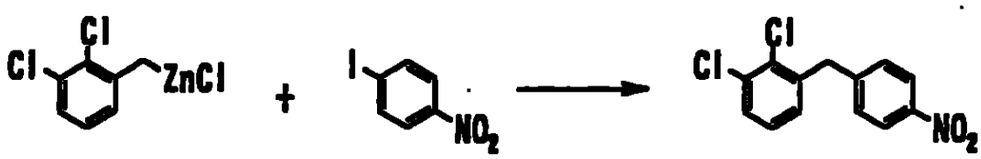
Preparation of a solution of 2,3-dichlorobenzylzinc chloride in THF



Under an argon stream, to a suspension of zinc powder (55.1 g, 843 mmol) in tetrahydrofuran (THF; 56 ml) was added 1,2-dibromoethane (2.9 ml, 33.8 mmol) and the mixture was heated under reflux for 5 min. Then, trimethylsilyl chloride (8.6 ml, 67.5 mmol) was added at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 5 min, after which a solution of 2,3-dichlorobenzyl chloride (82.4 g, 421.7 mmol) in THF (330 ml) was added dropwise with ice-cooling. After completion of the dropwise addition, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 hr to give a solution of 2,3-dichlorobenzylzinc chloride in THF.

Example 1-1 Synthesis of 6-(2,3-dichlorobenzyl)-1,4-dihydro-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

Step 1 Synthesis of 1,2-dichloro-3-(4-nitrobenzyl)benzene



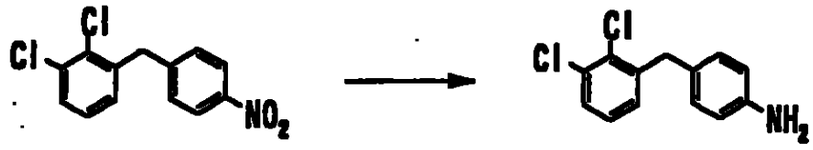
Under an argon stream, bis (dibenzylideneacetone)palladium (0) (3.2 g, 5.6 mmol) and tri (2-furyl)phosphine (2.6 g, 11.2 mmol) were dissolved in THF (310 ml). To this solution was added dropwise a solution of 2,3-dichlorobenzylzinc chloride (421.7 mmol) in THF obtained in Reference Example 1 with ice-cooling through a cannula, and then a solution of 4-iodonitrobenzene (70.0 g, 281 mmol) in THF (700 ml) was added dropwise. After stirring at room temperature for 2 hrs, saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution and the mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated

under reduced pressure. Water was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the solid precipitated during the concentration was collected by filtration. The filtrate was again concentrated under reduced pressure and the solid precipitated during the concentration was collected by filtration. The solids obtained by filtration were combined, washed with n-hexane and vacuum-dried to give an objec product (60.2 g, yield 76%) as a pale-brown solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 4.24(2H,s), 7.09(1H,d,J=7.7Hz), 7.18(1H,dd,J=7.8Hz,7.9Hz), 7.32(2H,d,J=8.9Hz), 7.40(1H,d,J=8.0Hz), 8.15(2H,d,J=8.7Hz)

MS(ESI): M- 280

Step 2 Synthesis of 4-(2,3-dichlorobenzyl)phenylamine



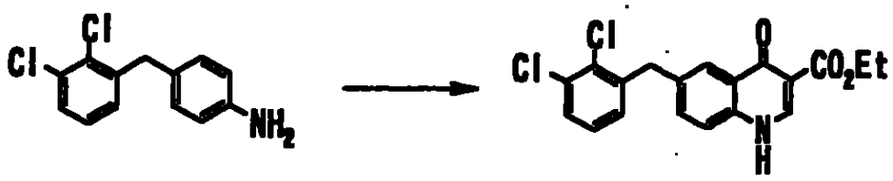
1,2-Dichloro-3-(4-nitrobenzyl)benzene (25.0 g, 88.6 mmol) obtained in Step 1 was dissolved in acetic acid (400 ml) and zinc powder (70 g, 1.1 mol) was added by portions at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was filtered through Celite and washed with ethanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the solid precipitated during concentration was collected by filtration. The solid obtained by the filtration was washed with diethyl ether, and dissolved in ethyl acetate (500 ml) and water (500 ml). A 4N aqueous sodium hydroxide solution was added to neutralize the aqueous layer. The organic layer was separated, and the aqueous layer was further extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with

water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After the filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the solid precipitated during the concentration was collected by filtration. The solid obtained by filtration was washed with n-hexane and vacuum-dried to give an object product (18.1 g, yield 81%) as a pale-brown solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 3.52(2H,brs), 4.01(2H,s), 6.63(2H,d,J=8.2Hz), 6.97(2H,d,J=8.1Hz), 7.02(1H,d,J=7.6Hz), 7.09(1H,dd,J=7.8Hz,7.8Hz), 7.31(1H,d,J=7.8Hz)

MS(ESI): M+ 252

Step 3 Synthesis of ethyl 6-(2,3-dichlorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylate



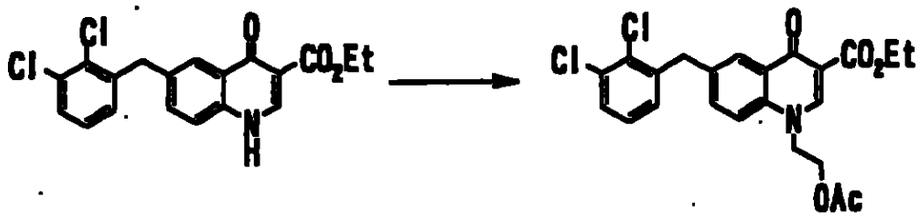
4-(2,3-Dichlorobenzyl)phenylamine (10.0 g, 39.7 mmol) obtained in Step 2 was dissolved in toluene (100 ml) and diethyl ethoxymethylenemalonate (8.8 ml, 43.7 mmol) was added. The mixture was heated under reflux for 3 hrs. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and diphenyl ether (100 ml) was added to dissolve the residue. The mixture was stirred with heating at 250°C for 3 hrs. After allowing the mixture to cool, n-hexane was added to the reaction solution and the precipitate was collected by filtration, washed with chloroform and vacuum-dried to give an object product (10.1 g, yield 68%) as a pale-yellow solid.

^{1}H NMR(DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.27(3H,t,J=7.1Hz), 4.20(2H,q,J=7.1Hz), 4.27(2H,s), 7.34-7.41(2H,m), 7.55-7.57(3H,m), 7.90(1H,s), 8.49(1H,d,J=6.6Hz), 12.26(1H,brs)

MS(ESI): M+ 376

Step 4 Synthesis of ethyl 1-(2-acetoxyethyl)-6-(2,3-

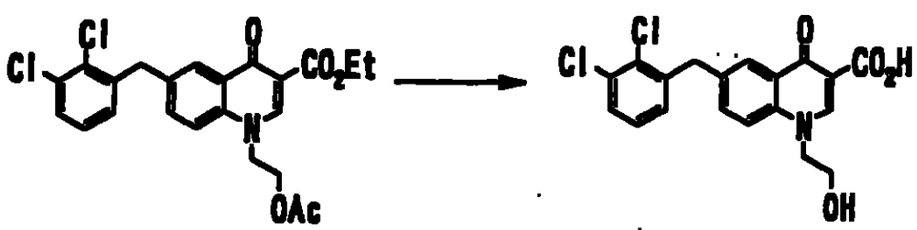
dichlorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylate



Ethyl 6-(2,3-dichlorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylate obtained in Step 3 (400 mg, 1.1 mmol) was suspended in dimethylformamide (DMF; 8 ml) and 2-bromoethyl acetate (152 µl, 1.4 mmol) and potassium carbonate (440 mg, 3.2 mmol) were added. The mixture was stirred with heating at 80°C. During the stirring, 2-bromoethyl acetate (152 µl, 1.4 mmol) was added twice and the mixture was stirred with heating at 80°C for the total of 1.5 hrs. After allowing the mixture to cool, saturated aqueous ammonium chloride was added to the reaction solution, and the precipitate was collected by filtration, washed with water and vacuum-dried to give an object product (468 mg, yield 95%) as a white solid.

^{1}H NMR(DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.25(3H,t,J=9.3Hz), 1.88(3H,s), 4.20(2H,q,J=9.3Hz), 4.27(2H,s), 4.33-4.41(2H,m), 4.59-4.62(2H,m), 7.32-7.41(3H,m), 7.54(1H,dd,J=2.9Hz,10.2Hz), 7.64(1H,dd,J=2.4Hz,11.2Hz), 7.81(1H,d,J=11.7Hz), 7.88(1H,d,J=2.4Hz), 8.57(1H,s)

Step 5 Synthesis of 6-(2,3-dichlorobenzyl)-1,4-dihydro-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid



Ethyl 1-(2-acetoxyethyl)-6-(2,3-dichlorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylate obtained in Step 4 (6.0 g, 13.0 mmol) was suspended in ethanol (480 ml) and 4N aqueous

sodium hydroxide solution (84 ml, 21 mmol) was added. The mixture was heated under reflux for 30 min. After allowing the mixture to cool, the reaction solution was partly concentrated under reduced pressure. Hydrochloric acid was added and the precipitate was collected by filtration, washed with water and ethanol and vacuum-dried to give an object product (4.5 g, yield 85%) as a white solid.

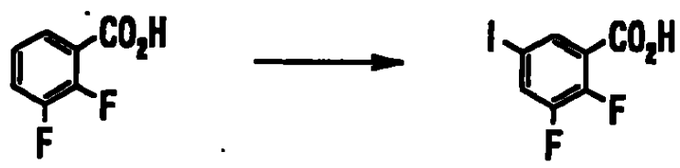
^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.75(2H, t, J=4.7Hz), 4.36(2H, s), 4.60(2H, t, J=4.8Hz), 4.98(1H, brs), 7.37-7.39(1H, m), 7.45(1H, dd, J=1.4, 7.6Hz), 7.57(1H, dd, J=1.5, 8.0Hz) 7.81(1H, dd, J=2.1, 8.9Hz), 8.02(1H, d, J=8.8Hz), 8.15·1H, d, J=1.8Hz), 8.86(1H, s), 15.18(1H, brs)

MS (ESI): M+ 392

m.p.: 247-249°C

Example 1-2 Synthesis of 6-(2,3-dichlorobenzyl)-1,4-dihydro-8-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

Step 1 Synthesis of 2,3-difluoro-5-iodobenzoic acid



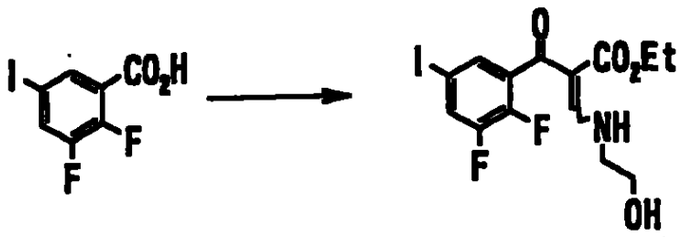
2,3-Difluorobenzoic acid (5.0 g, 31.6 mmol) was dissolved in trifluoromethanesulfonic acid (25 ml), and N-iodosuccinimide (8.55 g, 38.0 mmol) was added by portions at 0°C under an argon stream. The mixture was stirred at room temperature for 3 hrs., and the reaction solution was poured into sodium sulfite in ice water. The mixture was stirred and the precipitate was collected by filtration, washed with water and vacuum-dried to give an object product (7.5 g, yield 84%) as a pale-pink solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 7.74(1H,m), 8.11(1H,m)

MS(ESI): M- 283

Step 2 Synthesis of ethyl 2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoyl)-3-(2-

hydroxyethylamino)acrylate

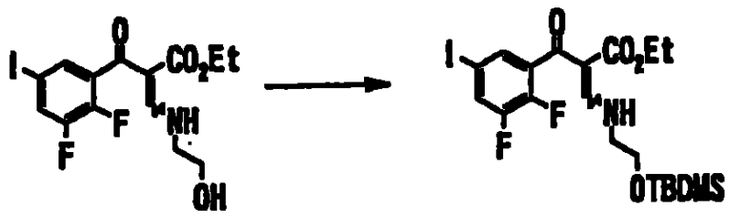


2,3-Difluoro-5-iodobenzoic acid (3.0 g, 10.6 mmol) obtained in Step 1 was dissolved in toluene, and thionyl chloride (3.0 ml, 41.1 mmol) and DMF (catalytic amount) were added. The mixture was heated under reflux for 3 hrs. The reaction solution was concentrated under reduced pressure and THF (15 ml) was added to dissolve the residue. The resulting solution was added dropwise to a solution of ethyl 3-dimethylaminoacrylate (1.66 g, 11.6 mmol) and triethylamine (1.77 ml, 12.7 mmol) in THF (10 ml) and the mixture was stirred with heating at 50°C for 2.5 hrs. After allowing the mixture to cool, the reaction mixture was filtered and washed with THF (10 ml). Aminoethanol (0.77 ml, 12.7 mmol) was added to the filtrate and the mixture was stirred with heating at 40°C for 1 hr. After allowing the mixture to cool, water was added to the reaction solution and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=2:1) to give an object product (3.8 g, yield 85%) of a mixture of E form and Z form as a yellow solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 0.91-1.09(3H,m), 1.80-1.89(1H,m), 3.52-3.63(2H,m), 3.83-3.91(2H,m), 3.98-4.09(2H,m), 7.36-7.52(2H,m), 8.15(1H,d,J=14.4Hz), 9.6(0.22H,brs), 11.0(0.78H,brs)

MS(ESI): M+ 426

Step 3 Synthesis of ethyl 2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoyl)-3-[2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethylamino]acrylate

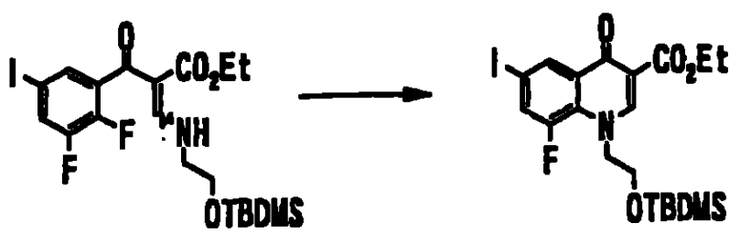


Ethyl 2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoyl)-3-(2-hydroxyethylamino)acrylate (2.0 g, 4.7 mmol) obtained in Step 2 was dissolved in DMF (10 ml), imidazole (705 mg, 10.4 mmol) and tert-butyldimethylsilyl chloride (1.49 g, 9.9 mmol) were added, and stirred at room temperature for 4 hrs. Water was added to the reaction solution and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:4) to give an object product (2.3 g, yield 91%) as a white solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0.07(6H,s), 0.90(9H,s), 1.07(3H,t,J=7.1Hz), 3.45-3.55(2H,m), 3.70-3.80(2H,m), 4.04(2H,q,J=7.1Hz), 7.30-7.50(2H,m), 8.14(1H,d,J=14.1Hz), 10.80-11.10(1H,m)

MS(ESI): M+ 540

Step 4 Synthesis of ethyl 1,4-dihydro-8-fluoro-6-iodo-1-[2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-4-oxo-3-quinolinecarboxylate



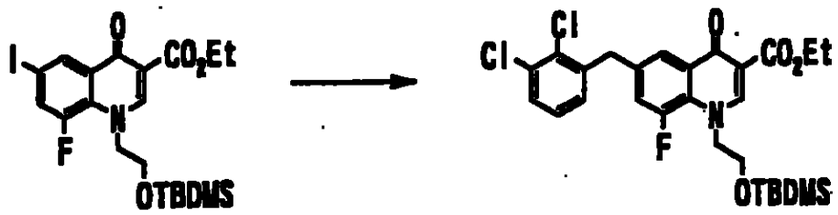
Ethyl 2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoyl)-3-[2-(tert-

butyldimethylsilyloxy)ethylamino]acrylate (2.3 g, 4.3 mmol) obtained in Step 3 was dissolved in THF (25 ml) and sodium hydride (256 mg, 6.4 mmol) was added with ice-cooling. The mixture was stirred at 0°C for 1 hr. 1N Hydrochloric acid (6.4 ml, 6.4 mmol) was added to neutralize the reaction solution. Water was further added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:2 to ethyl acetate:hexane=2:1) to give an object product (2.0 g, yield 92%) as a white solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0.12(6H,s), 0.79(9H,s), 1.38(3H,t,J=7.1Hz), 3.90-4.00(2H,m), 4.37(2H,q,J=7.1Hz), 4.40-4.50(2H,m), 7.69(1H,dd,J=2.0Hz,13.7Hz), 8.40(1H,s), 8.69(1H,d,J=2.0Hz)

MS(ESI): M+ 520

Step 5 Synthesis of ethyl 6-(2,3-dichlorobenzyl)-1,4-dihydro-8-fluoro-1-[2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-4-oxo-3-quinolinecarboxylate



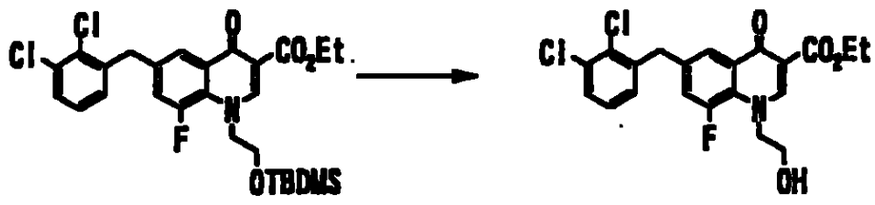
Under an argon stream, 1M solution (2.9 ml, 2.9 mmol) of 2,3-dichlorobenzylzinc chloride in THF obtained in the same manner as in Reference Example 1 was added to THF (20 ml), and then bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) (22 mg, 0.039 mmol), tri(2-furyl)phosphine (18 mg, 0.077 mmol) and ethyl 1,4-dihydro-8-fluoro-6-iodo-1-[2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-4-oxo-3-quinolinecarboxylate (1.0

g, 1.9 mmol) obtained in Step 4 were added. The mixture was stirred at room temperature for 17 hrs, and then a solution (1.0 ml, 1.0 mmol) of 2,3-dichlorobenzylzinc chloride in THF was added. The mixture was heated under reflux for 1 hr. After allowing the mixture to cool, saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution and insoluble materials were filtered off with Celite. The filtrate was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:1), and then by PTLC (ethyl acetate:chloroform=1:2) to give an object product (562 mg, yield 53%) as a pale-yellow oil.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0.13(6H,s), 0.79(9H,s), 1.38(3H,t,J=7.1Hz), 3.90-4.00(2H,m), 4.23(2H,s), 4.37(2H,q,J=7.1Hz), 4.40-4.50(2H,m), 7.10-7.50(4H,m), 8.20-8.30(1H,m), 8.39(1H,s)

MS(ESI): M+ 552

Step 6 Synthesis of ethyl 6-(2,3-dichlorobenzyl)-1,4-dihydro-8-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylate



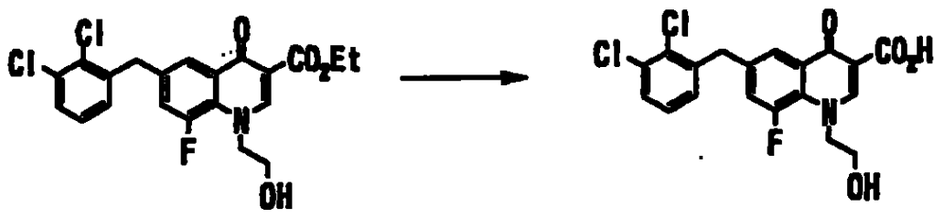
Ethyl 6-(2,3-dichlorobenzyl)-1,4-dihydro-8-fluoro-1-[2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-4-oxo-3-quinolinecarboxylate (350 mg, 0.63 mmol) obtained in Step 5 was dissolved in THF (25 ml) and tetrabutylammonium fluoride (1M THF solution; 1.9 ml, 1.9 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Water was added to the

reaction solution and the precipitate was collected by filtration, washed with water and vacuum-dried to give an object product (279 mg, yield quant) as a pale-yellow solid.

^{1}H NMR(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.27(3H,t,J=7.1Hz), 3.65-3.80(2H,m), 4.21(2H,q,J=7.1Hz), 4.40-4.50(2H,m), 4.99(1H,m), 7.30-7.90(5H,m), 8.47(1H,s)

MS(ESI): M+ 438

Step 7 Synthesis of 6-(2,3-dichlorobenzyl)-1,4-dihydro-8-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid



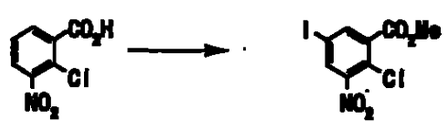
Ethyl 6-(2,3-dichlorobenzyl)-1,4-dihydro-8-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylate (80 mg, 0.18 mmol) obtained in Step 6 was dissolved in a mixture of ethanol (2 ml) and THF (1 ml), and 1N aqueous sodium hydroxide solution (1 ml, 1.0 mmol) was added. The mixture was stirred with heating at 60°C for 1 hr. After allowing the mixture to cool, 10% aqueous citric acid solution was added to the reaction solution. The precipitate was collected by filtration, washed with 30% aqueous ethanol and vacuum-dried to give an object product (70 mg, yield 93%) as a white solid.

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.78 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.64 (2H, m), 5.00 (1H, m), 7.39 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.81 (1H, s), 14.80 (1H, s)

MS (ESI): M+409

Example 3-38

Step 1

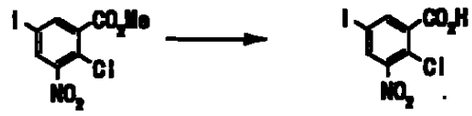


2-Chloro-3-nitrobenzoic acid (6.00 g, 29.77 mmol) was

dissolved in trifluoromethanesulfonic acid (40 ml) and N-iodosuccinimide (7.37 g, 32.76 mmol) was added by portions at 0°C. The mixture was stirred at 40°C for 4 hrs and the reaction solution was added to ice water. After stirring, the precipitate was collected by filtration, washed with water and vacuum-dried. The obtained solid was dissolved in methanol (50 ml), conc. sulfuric acid (catalytic amount) was added, and the mixture was heated under reflux for 5.5 hrs. The reaction solution was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:4) to give an object product (5.35 g, yield 53%) as a pale-yellow solid.

1H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 3.98(3H, s), 8.11 (1H, d, J=2.1Hz), 8.24 (1H, d, J=2.1Hz)

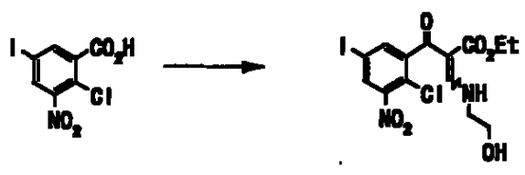
Step 2



The compound (5.35 g, 15.67 mmol) obtained in Step 1 was dissolved in methanol (25 ml) and 4N aqueous potassium hydroxide solution (10.00 ml, 4.00 mmol) was added. The mixture was heated under reflux for 30 min. After allowing the mixture to cool, 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution and the precipitated solid was collected by filtration and vacuum-dried to give an object product (4.99 g, yield 97%) as a white solid.

^1H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 8.14 (1H, d, J=2.0Hz), 8.39 (1H, d, J=2.1Hz)

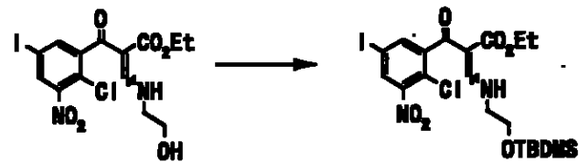
Step 3



The compound (4.99 g, 15.24 mmol) obtained in Step 2 was dissolved in toluene (50 ml), and thionyl chloride (5.00 ml, 68.54 mmol) and dimethylformamide (catalytic amount) were added. The mixture was heated under reflux for 1 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure and tetrahydrofuran (80 ml) was added to dissolve the residue. The resulting solution was added dropwise to a solution of ethyl 3,3-dimethylaminoacrylate (2.29 g, 16.00 mmol) and triethylamine (2.55 ml, 18.30 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) and the mixture was stirred with heating at 50°C for 10 hrs. After allowing the mixture to cool, aminoethanol (1.10 ml, 18.23 mmol) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred with heating at 40°C for 1.5 hrs. After allowing the mixture to cool, water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=2:1) to give an object product (5.35 g, yield 75%) of a mixture of E form and Z form as a yellow solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0.82-1.01 (3H, m), 3.63 (2H, br), 3.85-4.06 (4H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 8.02-8.06 (1H, m), 8.21-8.36 (1H, m), 9.78 (0.16H, br), 11.15 (0.84H, br)

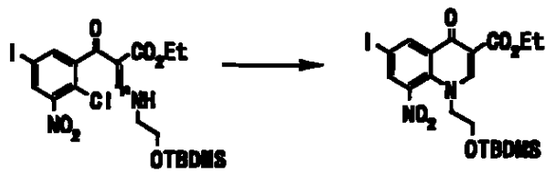
Step 4



The compound (5.35 g, 11.42 mmol) obtained in Step 3 was dissolved in dimethylformamide (50 ml), and imidazole (1.71 g, 25.12 mmol) and tert-butyldimethylsilyl chloride (3.62 g, 24.02 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min. Water was added to the reaction

mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, concentration under reduced pressure gave a crude product (7.10 g) as a pale-yellow solid.

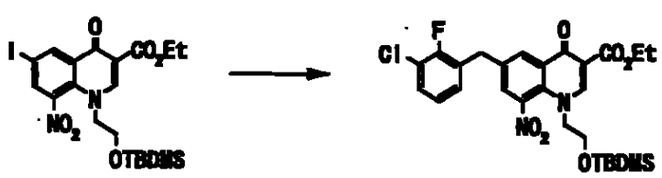
Step 5



The crude product (7.10 g) obtained in Step 4 was dissolved in tetrahydrofuran (70 ml) and sodium hydride (731 mg, 18.27 mmol) was added with ice-cooling. The mixture was stirred at 0°C for 45 min. 1N Hydrochloric acid (18.3 ml) and water were added to the reaction solution and stirred, after which the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:4 to 1:2) to give an object product (5.58 g, yield 84%) as a yellow solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0.14 (6H, s), 0.73 (9H, s), 1.39 (3H, t, J=7.1Hz), 3.74 (2H, t, J=4.6Hz), 4.02 (2H, t, J=4.6Hz), 4.39 (2H, q, J=7.1Hz), 8.13 (1H, d, J=2.2Hz), 8.50 (1H, s), 9.02 (1H, d, J=2.2Hz)

Step 6

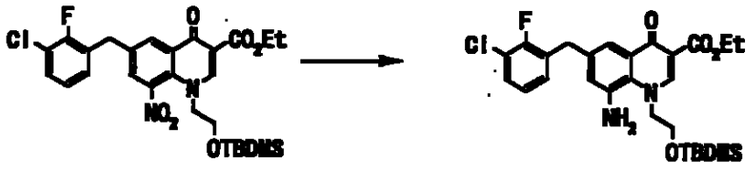


The compound (5.00 g, 9.15 mmol) obtained in Step 5 was

dissolved in tetrahydrofuran (100 ml) and bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) (105 mg, 0.18 mmol) and tri(2-furyl)phosphine (85 mg, 0.37 mmol) were added under an argon stream. A solution of 3-chloro-2-fluorobenzylzinc bromide (11.90 mmol) in tetrahydrofuran prepared as mentioned in Example 4-32, Step 4 was added dropwise at 60°C. After completion of the addition, the mixture was heated under reflux for 4 hrs. After allowing the mixture to cool, saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution and insoluble material was filtered off with Celite. The filtrate was extracted with ethyl acetate and the organic layer was washed successively with water and saturated brine and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:2 to 1:1) to give an object product (2.67 g, yield 52%) as a brown oil.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0.19 (6H, s), 0.70(9H, s), 1.39 (3H, t, J=7.1Hz), 3.73 (2H, t, J=4.6Hz), 4.03 (2H, t, J=4.6Hz), 4.14 (2H, s), 4.38 (2H, q, J=7.1Hz), 7.02-7.14 (2H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=2.2Hz), 8.50 (1H, s), 8.59 (1H, s)

Step 7

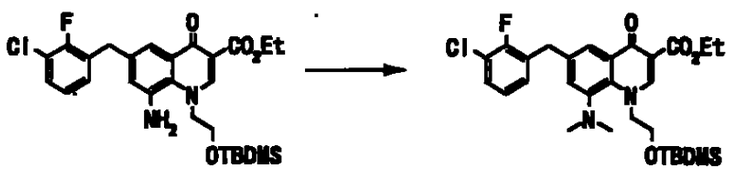


The compound (1.00 g, 1.79 mmol) obtained in Step 6 was dissolved in acetic acid (20 ml) and zinc powder (1.16 g, 17.76 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 4 hrs. The reaction mixture was filtered through Celite and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the filtrate. The mixture was extracted with

ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate). To the residue obtained was added ethyl ether and the mixture was sonicated. After filtration, it was vacuum-dried to give an object product (730 mg, yield 77%) as a pale-orange solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0.06 (6H, s), 0.77(9H, s), 1.41(3H, t, J=7.1Hz), 4.01 (2H, s), 4.08 (2H, t, J=4.7Hz), 4.39 (2H, q, J=7.1Hz), 4.50 (2H, brs), 4.75 (2H, t, J=4.7Hz), 6.81 (1H, s), 6.94-7.08 (2H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.34 (1H, s)

Step 8

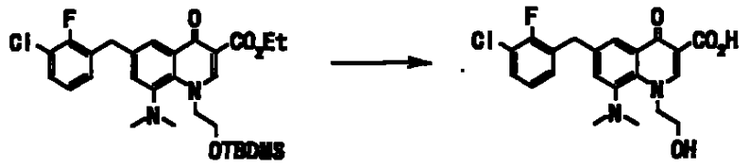


The compound (100 mg, 0.19 mmol) obtained in Step 7 was dissolved in dimethylformamide (2 ml), and methyl iodide (0.029 ml, 0.47 mmol) and sodium hydride (23 mg, 0.56 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 2 hrs. A 10% aqueous citric acid solution was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and subjected to silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=2:1) to give a crudely purified product (45 mg) as a pale-red solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0.33 - -0.29 (6H, m), 0.64-0.69 (9H, m), 1.23-1.41(3H, m), 2.66-2.70 (6H, m), 3.55-3.59 (2H,

m), 4.36-4.4.2 (4H, m), 4.82-4.96 (2H, m), 6.96-7.11 (2H, m), 7.23-7.30(2H, m), 8.16-8.15 (1H, m), 8.40-8.66 (1H, m)

Step 9



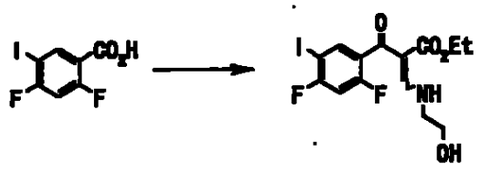
The crudely purified product (45 mg) obtained in Step 8 was dissolved in tetrahydrofuran (1 ml), and 1M solution of tetrabutylammonium fluoride (1.00 ml, 1.00 mmol) in THF was added. The mixture was stirred at room temperature for 5 min. To the reaction solution were added ethanol (1 ml) and 1N aqueous sodium hydroxide solution (1 ml, 1.00 mmol), and the mixture was heated under reflux for 2 hrs. After allowing the mixture to cool, 10% aqueous citric acid solution was added to the reaction solution. The mixture was stirred and extracted twice with chloroform. The organic layer was washed with saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and subjected to silica gel chromatography (chloroform:methanol:acetic acid=10:1:0.1) to give a crudely purified product. To the crudely purified product was added aqueous ethanol and the mixture was sonicated. After filtration, the filtrate was vacuum-dried to give an object product (22 mg, yield 27%) as a beige solid.

^{1}H NMR(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.67 (6H, s), 3.39 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.72 (1H, t), 4.97 (2H, t), 7.20-7.22 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.84 (1H, s), 15.10 (1H, s)

MS(ESI): M+ 419

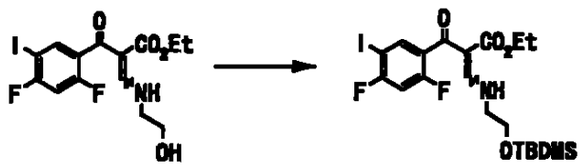
Example 3-62

Step 1



2,4-Difluoro-5-iodobenzoic acid (3.00 g, 10.60 mmol) obtained in Example 4-33, Step 1 was dissolved in toluene (10 ml), and thionyl chloride (3.00 ml, 41.10 mmol) and dimethylformamide (catalytic amount) were added. The mixture was heated under reflux for 1.5 hrs. The reaction solution was concentrated under reduced pressure and tetrahydrofuran (15 ml) was added to dissolve the residue. The resulting solution was added dropwise to a solution of ethyl 3,3-dimethylaminoacrylate (1.66 g, 11.60 mmol) and triethylamine (1.77 ml, 12.70 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml), and the mixture was stirred with heating at 50°C for 2.5 hrs. After allowing the mixture to cool, the reaction mixture was filtered and washed with tetrahydrofuran (10 ml). To the filtrate was added aminoethanol (0.77 ml, 12.76 mmol) and the mixture was stirred with heating at 40°C for 1 hr. After allowing the mixture to cool, water was added to the reaction solution and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=2:1) to give a crudely purified product (3.00 g, yield 67%) of a mixture of E form and Z form as a yellow solid.

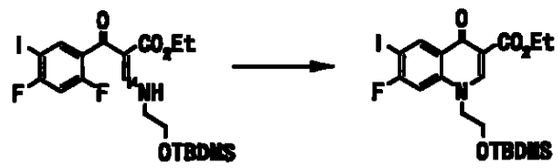
Step 2



The compound (3.00 g, 7.06 mmol) obtained in Step 1 was dissolved in dimethylformamide (15 ml) and imidazole (1.06 g, 15.52 mmol) and tert-butyldimethylsilyl chloride (2.23 g, 14.82 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 14 hrs. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:4) to give an object product (3.22 g, yield 85%) as a white solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.08 (3H, t, J=7.1Hz), 3.51 (2H, br), 3.79(2H, t, J=4.9Hz), 4.05(2H, q, J=7.1Hz), 6.78 (1H, dd, J=7.9, 9.4Hz), 7.71 (1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 8.11 (1H, d, J=14.0Hz), 10.91 (1H, br)

Step 3

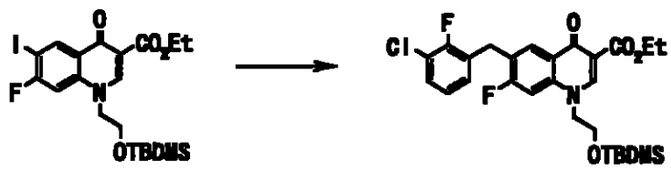


The compound (3.22 g, 5.97 mmol) obtained in Step 2 was dissolved in tetrahydrofuran (35 ml) and sodium hydride (358 mg, 8.95 mmol) was added with ice-cooling. The mixture was stirred at 0°C for 2.5 hrs. 1N Hydrochloric acid (8.90 ml, 8.90 mmol) and water (35 ml) were added to the reaction mixture and the mixture was stirred. The precipitate was collected by filtration, and purified by silica gel

chromatography (ethyl acetate:hexane=1:2 to 2:1) to give an object product (2.52 g, yield 81%) as a pale-yellow solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0.11(6H, s), 0.79 (9H, s), 1.39 (3H, t, J=7.1Hz), 3.96 (2H, t, J=4.8Hz), 4.23(2H, t, J=4.8Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 7.14 (1H, d, J=9.3Hz), 8.47 (1H, s), 8.93 (1H, d, J=7.2Hz)

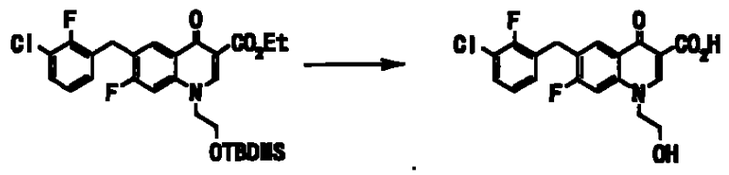
Step 4



The compound (1.00 g, 1.93 mmol) obtained in Step 3 was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml). Under an argon stream, bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) (22 mg, 0.039 mmol) and tri(2-furyl)phosphine (18 mg, 0.077 mmol) were added. To this mixture was added a solution of 3-chloro-2-fluorobenzylzinc bromide (2.89 mmol) in tetrahydrofuran prepared as mentioned above dropwise at 60°C. After completion of the addition, the mixture was heated under reflux for 1 hr. After allowing the mixture to cool, saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution. Insoluble material was filtered off with Celite. The filtrate was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=2:1) to give an object product (573 mg, yield 55%) as a pale-yellow solid.

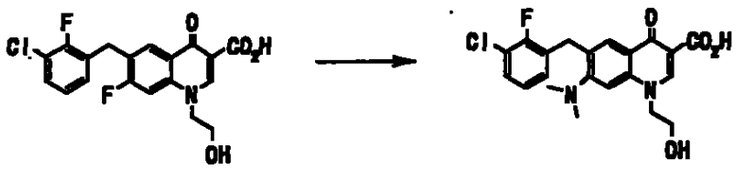
^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0.12(6H, s), 0.78 (9H, s), 1.38 (3H, t, J=7.1Hz), 3.99 (2H, t), 4.13(2H, s), 4.23 (2H, t), 4.37 (2H, q, J=7.1Hz), 6.96-7.13 (3H, m), 7.25-7.31(1H, m), 8.39 (1H, d), 8.46 (1H, s)

Step 5



The compound (170 mg, 0.32 mmol) obtained in Step 4 was dissolved in tetrahydrofuran (1 ml) and 2N aqueous sodium hydroxide solution (4.00 ml, 2.00 mmol) was added. The mixture was heated under reflux for 3.5 hrs. After allowing the mixture to cool, 10% aqueous citric acid solution was added to the reaction solution, and the precipitate was collected by filtration, washed with 50% aqueous ethanol and vacuum-dried to give an object product (117 mg, yield 94%) as a white solid.
^{1}H NMR(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.73(2H, br), 4.25 (2H, s), 4.58(2H, br), 4.96(1H, br), 7.19-7.22 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 8.03 (1H, d), 8.30 (1H, d), 8.88(1H, s), 15.42 (1H, brs)

Step 6

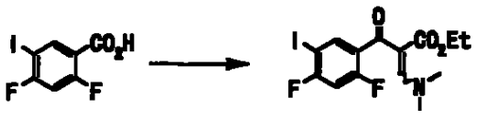


The compound (65 mg, 0.17 mmol) obtained in Step 5 was dissolved in dimethyl sulfoxide (2.5ml) and microwave was irradiated thereon at 50W and 120°C or below for 20 min. After allowing the mixture to cool, 10% aqueous citric acid solution was added to the reaction mixture, and the precipitate was collected by filtration, washed with water and vacuum-dried to give an object product (66 mg, yield 96%) as a white solid.
^{1}H NMR(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.88 (6H, s), 3.70-3.80 (2H, m), 4.22(2H, s), 4.60-4.70 (2H, m), 5.05 (1H, t), 7.20-7.31 (3H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.80 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.30-15.40(1H, brs)

MS(ESI): M+ 419

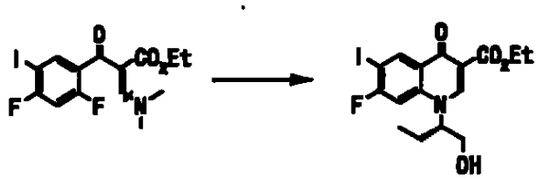
Example 3-73

Step 1



2,4-Difluoro-5-iodobenzoic acid (5.00 g, 17.60 mol) was dissolved in toluene (25 ml), and oxalyl chloride (2.00 ml, 22.93 mmol) and dimethylformamide (catalytic amount) were added. The mixture was stirred at room temperature for 12 hrs. After filtering the reaction solution, the filtrate was concentrated under reduced pressure and toluene (20 ml) was added. Insoluble material was filtered with Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and tetrahydrofuran (20 ml) was added to dissolve the obtained residue. The resulting solution was added dropwise to a solution of ethyl 3,3-dimethylaminoacrylate (3.28 g, 22.91 mmol) and triethylamine (3.70 ml, 26.55 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml). The mixture was heated under reflux for 1 hr. After allowing the mixture to cool, water and ethyl acetate (50 ml) were added to the reaction mixture. The mixture was stirred and partitioned. The organic layer was washed successively with 1N hydrochloric acid (20 ml) and water (200 ml), and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude product (7.24 g) as a brown oil.

Step 2



The crude product (7.24 g) obtained in Step 1 was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml) and (S)-2-amino-1-butanol

(1.89 g, 21.24 mmol) was added. The mixture was stirred with heating at 60°C for 1.5 hrs. After allowing the mixture to cool, the reaction solution was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was dissolved in dimethylformamide (20 ml). Potassium carbonate (7.33 g, 53.02 mmol) was added and the mixture was stirred with heating at 70°C for 1 hr. After allowing the mixture to cool, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Water (150 ml) was added to the residue and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The precipitate was collected by filtration. The obtained solid was washed with water (50 ml), and then with a mixture (50 ml) of hexane:diethyl ether=7:3, and vacuum-dried to give an object product (4.69 g, yield 61%) as a white solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0.97(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.95-2.05 (1H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 4.05 (1H, br), 4.34-4.39 (5H, m), 5.59 (1H, br), 7.30 (1H, d, J=10.0Hz), 8.04 (1H, d, J=7.1Hz), 8.58(1H, s)

Step 3

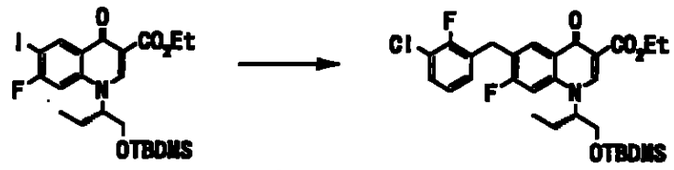


The compound (4.69 g, 10.82 mmol) obtained in Step 2 was dissolved in dimethylformamide (20 ml), and imidazole (950 mg, 13.95 mmol) and tert-butyldimethylsilyl chloride (1.95 g, 12.96 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 14.5 hrs. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed 3 times with water and then with saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel

chromatography (ethyl acetate:hexane=3:7) to give an object product (5.06 g, yield 86%) as a yellow oil.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0.08 (3H, s), -0.05 (3H, s), 0.77 (9H, s), 0.98 (3H, t, J=7.5Hz), 1.40 (3H, t, J=7.2Hz), 1.94-2.10(2H, m), 3.90 (2H, br), 4.35-4.43(3H, m), 7.26 (1H, d, J=9.9Hz), 8.59 (1H, s), 8.95 (1H, d, J=7.2Hz)

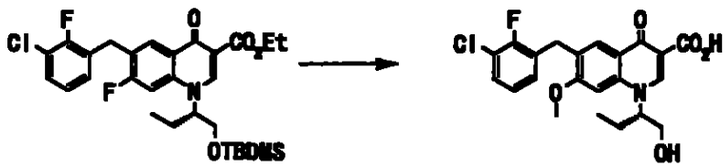
Step 4



The compound (5.06 g, 9.24 mmol) obtained in Step 3 was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml), and bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) (266 mg, 0.46 mmol) and tri(2-furyl)phosphine (215 mg, 0.92 mmol) were added under an argon stream. A solution of 3-chloro-2-fluorobenzylzinc bromide (18.50 mmol) in tetrahydrofuran prepared as mentioned above was added dropwise. After completion of the addition, the mixture was stirred with heating at 60°C for 1 hr. After allowing the mixture to cool, water and ethyl acetate were added to the reaction solution and the mixture was stirred and partitioned. The organic layer was washed successively with 1N hydrochloric acid, water, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:1 to 2:1) to give an object product (3.86 g, yield 74%) as a brown oil.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0.10(3H, s), -0.06(3H, s), 0.752(9H, s), 0.98(3H, t, J=7.4Hz), 1.403H, t, J=7.1Hz), 1.90-2.12(2H, m), 3.89 (2H, br), 4.12 (2H, s), 4.35-4.49(3H, m), 6.97-7.08 (2H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 8.40 (1H, d, J=8.7Hz), 8.58(1H, s)

Step 5



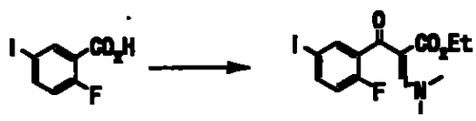
To the compound (3.86 g, 6.85 mmol) obtained in Step 4 were added 28% sodium methoxide in methanol (40.00 ml, 0.20 mol) and water (2.00 ml, 0.11 mol), and the mixture was heated under reflux for 5.5 hrs. After allowing the mixture to cool, the reaction solution was concentrated under reduced pressure and 6N hydrochloric acid was added to the obtained residue. The mixture was stirred, and extracted twice with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was recrystallized from ethanol (200 ml) to give an object product (2.03 g, yield 68%) as a white solid.

^{1}H NMR(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.87 (3H, t, J=7.3Hz), 1.80-2.10 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.11 (2H, s), 5.00-5.19 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.44 (1H, s)

MS(ESI): M+ 434

Example 3-75

Step 1



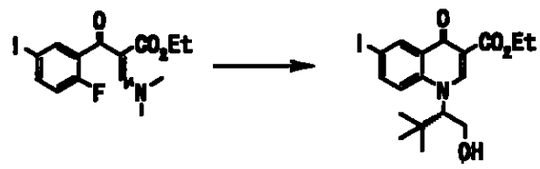
2-Fluoro-5-iodobenzoic acid (6.60 g, 24.81 mmol) was dissolved in chloroform (70 ml) and oxalyl chloride (4.30 ml, 49.29 mmol) and dimethylformamide (catalytic amount) were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 hrs. The reaction solution was concentrated under reduced pressure and chloroform (35 ml), was added to dissolve the residue. The

obtained solution was added dropwise to a solution of ethyl 3,3-dimethylaminoacrylate (4.26 g, 29.75 mmol) and triethylamine (5.19 ml, 37.24 mmol) in chloroform (35 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 15 hrs. Water was added to partition the reaction solution, and the organic layer was washed with saturated brine and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:2 to 1:1) to give an object product (6.40 g, yield 66%) of a mixture of E form and Z form as an orange solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 0.94 (3H, t, J=7.2Hz), 2.88 (3H, brs), 3.31 (3H, brs), 3.97 (2H, q), 6.78 (1H, dd, J=8.4, 10.0Hz), 7.65-7.67 (1H, m), 7.78(1H, s), 7,85 (1H, brs)

MS(ESI): M+ 392

Step 2

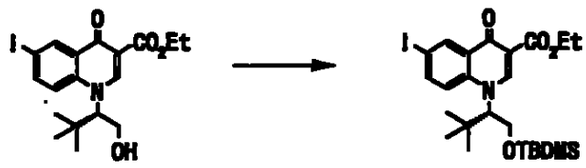


The compound (300 mg, 0.77 mmol) obtained in Step 1 was dissolved in tetrahydrofuran (1.5 ml) and (S)-(+)-tert-leucinol (0.12 ml, 0.92 mmol) was added. The mixture was stirred with heating at 60°C for 1 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was dissolved in dimethylformamide (1.2 ml). Potassium carbonate (318 mg, 2.30 mmol) was added and the mixture was stirred with heating at 70°C for 5.5 hrs. After cooling, 1N hydrochloric acid (5 ml) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred with ice-cooling for 30 min. The precipitate was collected by filtration and the obtained solid was washed with 30% aqueous ethanol (6 ml), and then with a mixture (5 ml) of hexane:diethyl ether=2:1 and vacuum-dried to

give an object product (276 mg, yield 81%) as a pale-yellow solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0.98 (9H, s), 1.41 (3H, t, J=7.0Hz), 4.25-4.41 (4H, m), 4.64-4.70(1H, m), 5.14 (1H, br), 7.46 (1H, d, J=9.0Hz), 7.89(1H, dd, J=2.2, 9.1Hz), 8.06 (1H, d, J=2.1Hz), 8.69(1H, s)

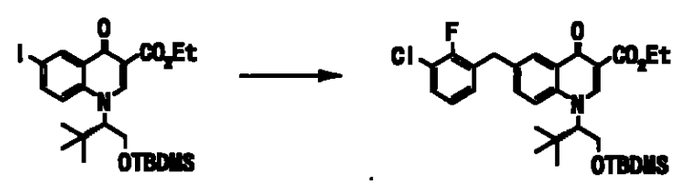
Step 3



The compound (276 mg, 0.62 mmol) obtained in Step 2 was dissolved in dimethylformamide (1 ml) and imidazole (51 mg, 0.75 mmol) and tert-butyldimethylsilyl chloride (122 mg, 0.81 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted twice with ethyl acetate, and the organic layer was washed twice with water and then with saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=3:5) to give an object product (314 mg, yield 91%) as a white amorphous form.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0.09 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.66 (9H, s), 1.04 (9H, s), 1.41 (3H, t, J=7.2Hz), 4.10-4.14 (2H, m), 4.40 (2H, q, J=7.0Hz), 4.58-4.63 (1H, m), 7.39(1H, d, J=9.3Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 8.67 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=2.1Hz)

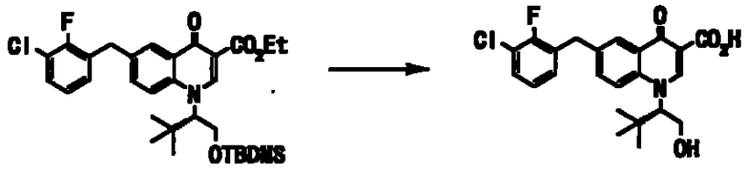
Step 4



The compound (314 mg, 0.56 mmol) obtained in Step 3 was dissolved in tetrahydrofuran (1.2 ml), and bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) (16 mg, 0.028 mmol) and tri(2-furyl)phosphine (13 mg, 0.056 mmol) were added under an argon stream. A solution of 3-chloro-2-fluorobenzylzinc bromide (1.13 mmol) in tetrahydrofuran prepared as mentioned above was added dropwise. After completion of the addition, the mixture was stirred with heating at 50°C for 1.5 hrs. After allowing the mixture to cool, water and ethyl acetate were added to the reaction solution and the mixture was stirred. Insoluble material was filtered with Celite. The filtrate was partitioned and the organic layer was washed successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:1) to give an object product (283 mg, yield 87%) as a brown amorphous form.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: -0.11 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.63 (9H, s), 1.06 (9H, s), 1.41 (3H, t, J=7.0Hz), 4.08-4.16 (4H, m), 4.38 (2H, q, J=7.0Hz), 4.61-4.67 (1H, m), 6.95-7.08(2H, m), 7.23-7.27(1H, m), 7.47-7.49 (1H, m), 7.53-7.55 (1H, m), 8.41 (1H, d, J=2.0Hz), 8.68 (1H, s)

Step 5



The compound (283 mg, 0.49 mmol) obtained in Step 4 was dissolved in ethanol (2 ml) and 1N aqueous sodium hydroxide solution (1.00 ml, 1.00 mmol) was added. The mixture was heated under reflux for 1 hr. After allowing the mixture to cool, acetic acid (0.35 ml) was added to the reaction solution

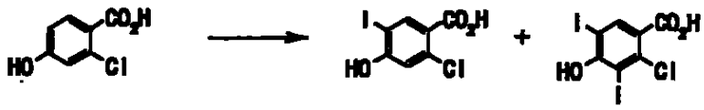
and the mixture was stirred. The precipitate was collected by filtration and the solid was suspended in diethyl ether (10 ml). After filtration, the mixture was vacuum-dried to give an object product (157 mg, yield 74%) as a white solid.

^{1}H NMR(DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.00 (9H, s), 4.07-4.12 (2H, m), 4.30 (2H, s), 5.12-5.14 (2H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.87 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=9.2Hz), 8.85 (1H, s), 15.20-15.21 (1H, br)

MS(ESI): M+ 432

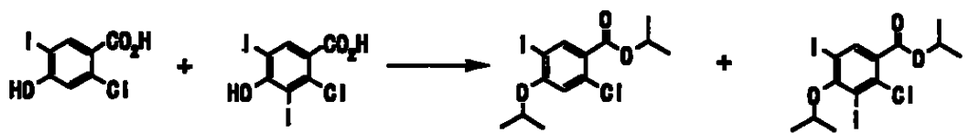
Example 4-20

Step 1



2-Chloro-4-hydroxybenzoic acid (5.18 g, 30.02 mmol) was dissolved in trifluoromethanesulfonic acid (25 g) and N-iodosuccinimide (6.75 g, 30.00 mmol) was added by portions at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 15 hrs and trifluoromethanesulfonic acid (25 g) was further added. N-Iodosuccinimide (2.02 g, 8.98 mmol) was added by portions at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 13.5 hrs and the reaction mixture was added to ice water (300 ml). The mixture was stirred for 2 hrs. The precipitate was collected by filtration, washed with water and vacuum-dried to give an object product as a mixture of 2-chloro-4-hydroxy-5-iodobenzoic acid and 2-chloro-3,5-diiodo-4-hydroxybenzoic acid (8:2) (5.76 g).

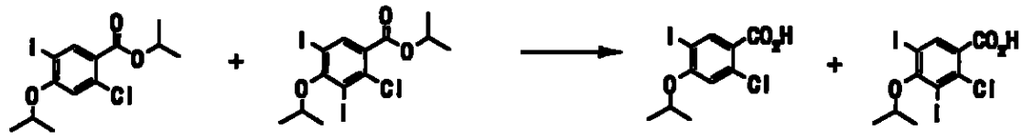
Step 2



The mixture (3.89 g) obtained in Step 1 was dissolved in dimethylformamide (20 ml) and potassium carbonate (8.97 g,

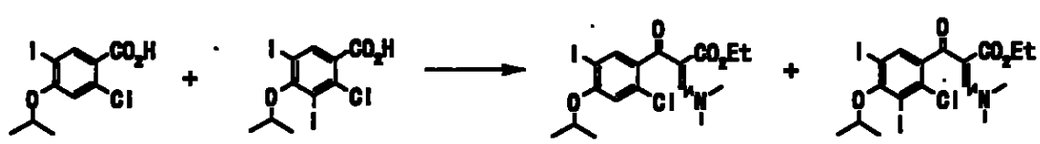
64.90 mmol) and isopropyl iodide (6.50 ml, 65.15 mmol) were added. The mixture was stirred with heating at 80°C for 2.5 hrs. The reaction mixture was added to 1N hydrochloric acid (100 ml), and toluene (100 ml) was further added. The mixture was stirred and insoluble material was filtered through Celite. The filtrate was partitioned and the organic layer was washed with water three times, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:9) to give an object product as a mixture (4.08 g).

Step 3



The mixture (4.08 g) obtained in Step 2 was dissolved in ethanol (20 ml) and 1N aqueous sodium hydroxide solution (20.00 ml, 20.00 mmol) was added. The mixture was heated under reflux for 24 hrs. After allowing the mixture to cool, 1N hydrochloric acid (30 ml) was added to the reaction solution and the mixture was stirred. The mixture was extracted with ethyl acetate three times. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, concentration under reduced pressure gave an object product as a mixture (3.40 g).

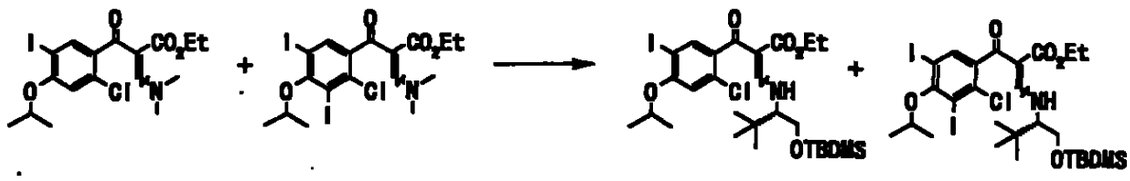
Step 4



The mixture (3.40 g) obtained in Step 3 was dissolved in toluene (35 ml) and thionyl chloride (3.40 ml, 46.61 mmol) and dimethylformamide (catalytic amount) were added. The mixture was heated under reflux for 1.5 hrs. The reaction solution was

concentrated under reduced pressure and tetrahydrofuran (25 ml) was added to dissolve the residue. The obtained solution was added dropwise to a solution of ethyl 3,3-dimethylaminoacrylate (4.29 g, 30.00 mmol) and triethylamine (4.17 ml, 30.00 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) and the mixture was heated under reflux for 14 hrs. After allowing the mixture to cool, water and ethyl acetate were added to the reaction mixture, and the mixture was stirred and partitioned. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:1.5 to 1.5:1) to give an object product as a mixture (2.71 g).

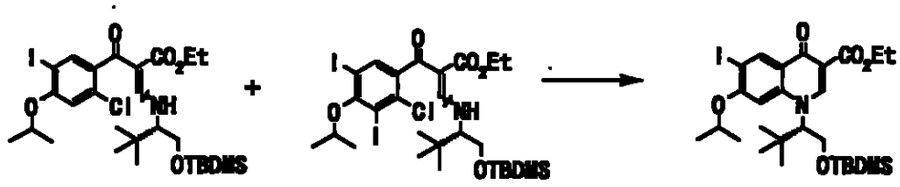
Step 5



The mixture (300 mg) obtained in Step 4 was dissolved in tetrahydrofuran (2 ml), and (S)-(+)-tert leucinol (0.10 ml, 0.77 mmol) was added. The mixture was heated under reflux for 20 min. After allowing the mixture to cool, the reaction solution was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was dissolved in dimethylformamide (4 ml). Imidazole (110 mg, 1.61 mmol) and tert-butyldimethylsilyl chloride (214 mg, 1.42 mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature for 20 min. Water was added to the reaction solution and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel

chromatography (ethyl acetate:hexane=1:4) to give an object product as a mixture (391 mg).

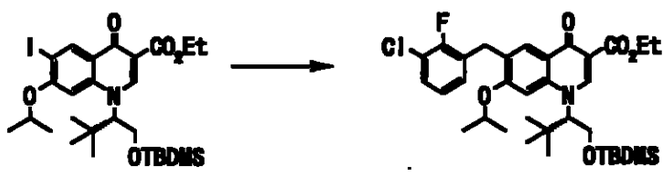
Step 6



The mixture (391 mg) obtained in Step 5 was dissolved in toluene (5 ml) and sodium hydride (29 mg, 0.73 mmol) was added under ice-cooling. The mixture was stirred at room temperature for 30 min and dimethylformamide (3 ml), potassium carbonate (100 mg, 0.72 mmol) and ethyl iodide (0.058 ml, 0.73 mmol) were added to the reaction mixture. The mixture was stirred with heating at 60°C for 30 min. After allowing the mixture to cool, the reaction mixture was added to ice water. 1N Hydrochloric acid was added for neutralization and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=4:5 to 2:1) to give an object product (258 mg, yield 19%) as a pale-white yellow solid.

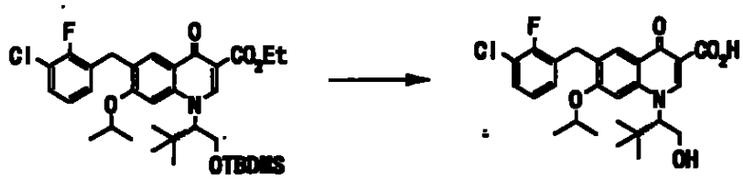
^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0.09 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.67 (9H, s), 1.05(9H, s), 1.40 (3H, t, J=7.1Hz), 1.46 (6H, d, J=6.0Hz), 4.09-4.20(2H, m), 4.39 (2H, q, J=7.1Hz), 4.43-4.49 (1H, m), 4.61-4.69(1H, m), 6.87 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.94(1H, s)

Step 7



Ethyl 1,4-dihydro-1-{2,2-dimethyl-1-[(tert-butyldimethylsilyloxy)methyl]propyl}-6-iodo-7-isopropyloxy-4-oxo-3-quinolinecarboxylate (258 mg, 0.42 mmol) obtained in Step 6 was dissolved in tetrahydrofuran (5 ml). Under an argon stream, bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) (9.7 mg, 0.017 mmol) and tri(2-furyl)phosphine (7.8 mg, 0.034 mmol) were added and a solution of 3-chloro-2-fluorobenzylzinc bromide (0.63 mmol) in tetrahydrofuran prepared as mentioned above was added dropwise at 60°C. After completion of the addition, the mixture was heated under reflux for 1 hr. After allowing the mixture to cool, saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution and the mixture was stirred and filtered through Celite. Water was added to the filtrate and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was crudely purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:1 to 2:1) to give a crudely purified product (216 mg) as a pale-yellow oil.

Step 8



The crudely purified product (216 mg) obtained in Step 7 was dissolved in a mixture of ethanol (2 ml) and tetrahydrofuran (1 ml), and 1N aqueous sodium hydroxide solution (2.00 ml, 2.00 mmol) was added. The mixture was heated under reflux for 1 hr. After allowing the mixture to cool, 10% aqueous citric acid solution was added to the reaction solution and the mixture was stirred. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed

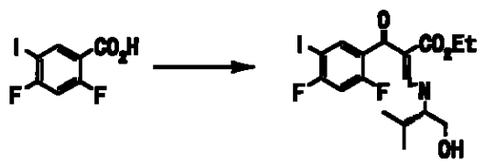
successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was treated with a mixture of diethyl ether and hexane. After filtration, the solid was vacuum-dried to give an object product (140 mg, yield 68%) as a white solid.

^{1}H NMR(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.97 (9H, s), 1.18 (3H, d, J=5.9Hz), 1.26 (3H, d, J=6.0Hz), 4.04-4.09 (4H, m), 5.09-5.13 (3H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.46 (1H, s)

MS(ESI): M+ 490

Example 4-32

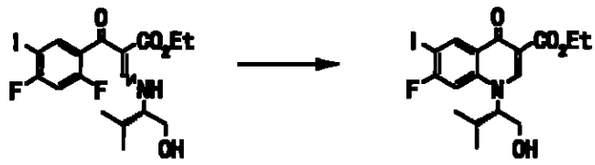
Step 1



2,4-Difluoro-5-iodobenzoic acid (650.57 g, 2.29 mol) was dissolved in toluene (1300 ml), and thionyl chloride (184 ml, 2.52 mol) and dimethylformamide (catalytic amount) were added. The mixture was stirred at 90°C for 2 hrs. After allowing the mixture to cool, the reaction solution was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (330 ml) followed by concentration under reduced pressure, and repeated again. The residue was dissolved in toluene (690 ml) and the obtained solution was added dropwise to a solution of ethyl 3,3-dimethylaminoacrylate (361.52 g, 2.525 mol) and diisopropylethylamine (480 ml, 2.75 mol) in toluene (690 ml) and the mixture was stirred with heating at 90°C for 3 hrs. After allowing the mixture to cool, (S)-(+)-valinol (260.00 g, 2.52 mol) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Water (2600 ml) was added to the reaction mixture and the mixture was partitioned.

The aqueous layer was extracted with toluene (680 ml). The organic layers were combined, washed twice with water (2000 ml), and dried over sodium sulfate. After filtration, concentration under reduced pressure gave a crude product (1180 g) as a brown oil.

Step 2

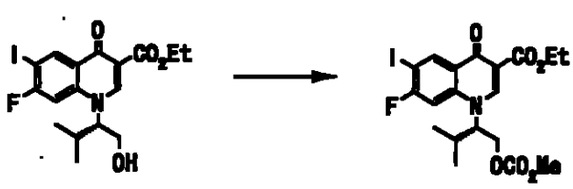


The crude product (1180 g) obtained in Step 1 was dissolved in dimethylformamide (2500 ml) and finely ground potassium carbonate (292.00 g, 1.06 mol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 22 hrs. The reaction mixture was added to ice water (ca. 10 L) and the mixture was stirred for 30 min. The precipitate was collected by filtration and washed with water (2000 ml). The obtained solid was vacuum-dried, and suspended in ethyl acetate (5000 ml). Filtration and vacuum-drying gave an object product (774.63 g, yield 82%) as a white yellow solid.

^{1}H NMR(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.72(3H, d, J=6.6Hz), 1.10 (3H, d, J=6.6Hz), 1.28(3H, t, J=7.0Hz), 2.27 (1H, br), 3.77 (1H, br), 3.86(1H, br), 4.23 (2H, q, J=7.0Hz), 4.56(1H, br), 5.12 (1H, t, J=4.9Hz), 8.09(1H, d, J=11.1Hz), 8.62 (1H, d, J=7.5Hz), 8.68(1H, s)

MS(ESI): M+ 448

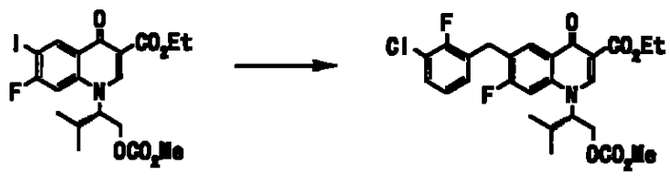
Step 3



The compound (626.15 g, 1.40 mol) obtained in Step 2 was dissolved in chloroform (1250 ml), and pyridine (433 ml, 5.60

mol) and 4-(dimethylamino)pyridine (17.10 g, 0.14 mol) were added. A solution of methyl chloroformate (529.30 g, 5.60 mol) in chloroform (1250 ml) was added dropwise at 10°C or below. After completion of the addition, the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. The reaction mixture was washed successively with water (1250 ml), 2N hydrochloric acid (1250 ml), water (630 ml) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (630 ml), and dried over sodium sulfate. After filtration, the residue was concentrated under reduced pressure to give a crude object substance (834.02 g) as a brown oil.

Step 4



(Preparation of 3-chloro-2-fluorobenzylzinc bromide tetrahydrofuran solution)

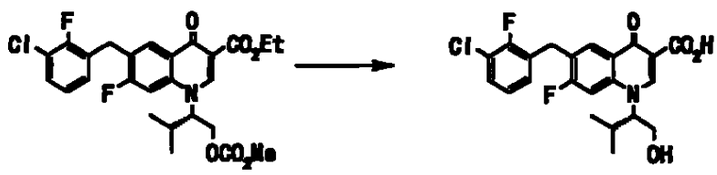
Under an argon stream, zinc powder (113.02 g, 1.73 mol) was suspended in tetrahydrofuran (350 ml), and 1,2-dibromoethane (1.207 ml, 14.00 mmol) and trimethylsilyl chloride (8.88 ml, 70.00 mmol) were added at 60°C. The mixture was stirred with heating at 30 min. A solution of 3-chloro-2-fluorobenzyl bromide (406.73 g, 1.82 mol) in tetrahydrofuran (700 ml) was added dropwise at 60°C. The mixture was stirred with heating for 1 hr to give a solution of 3-chloro-2-fluorobenzylzinc bromide.

(Main Step)

The crude product (834.02 g) obtained in Step 3 was dissolved in tetrahydrofuran (1060 ml), and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (19.65 g, 28.00 mmol) was added under an argon stream and a solution of 3-chloro-2-fluorobenzylzinc bromide (1.82 mol) was added

dropwise at 60°C. After completion of the addition, the mixture was heated under reflux for 1.5 hrs. After allowing the mixture to cool, toluene (2120 ml) and 20% aqueous ammonium chloride solution (1410 ml) were added to the reaction solution, and the mixture was stirred and partitioned. The organic layer was washed twice with 20% aqueous ammonium chloride solution (710 ml) and twice with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (710 ml) and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude product (849.34 g) as a brown oil.

Step 5



The crude product (849.34 g) obtained in Step 4 was dissolved in isopropanol (1100 ml) and 4N aqueous sodium hydroxide solution (1050 ml, 4.20 mmol) was added. The mixture was stirred with heating at 50°C for 1.5 hrs. Activated carbon (37 g) was added to the reaction solution and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was filtered through Celite and 6N hydrochloric acid (740 ml) and ethyl acetate (3650 ml) were added to the filtrate. The mixture was stirred and partitioned. The organic layer was concentrated under reduced pressure and the residue was suspended in isopropanol (1070 ml). The mixture was stirred at 60°C for 1 hr. After allowing the mixture to cool, the solid was collected by filtration. The obtained solid was washed with isopropanol (740 ml) and vacuum-dried to give an object product (446.51 g, yield 73%) as a pale-yellow solid.

^{1}H NMR(DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.71 (3H, d, J=6.5Hz), 1.13 (3H, d, J=6.5Hz), 2.36 (1H, br), 3.77(1H, br), 3.94 (1H, br), 4.25

(2H, s), 4.77(1H, br), 5.16 (1H, t, J=2.4Hz), 7.19-7.23(1H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.48-7.52(1H, m), 8.24-8.28 (2H, m), 9.00 (1H, s), 15.00 (1H, s)

MS(ESI): M+ 436

Step 6



The compound (443.59 g, 1.02 mol) obtained in Step 5 was dissolved in methanol (2400 ml), and a 28% sodium methoxide in methanol (2077 ml, 10.17 mol) and water (44.30 ml, 2.46 mol) were added. The mixture was heated under reflux for 17.5 hrs. Activated carbon (22 g) was added to the reaction solution and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The mixture was filtered through Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Water (1770 ml) was added to the residue and the mixture was stirred with ice-cooling for 1 hr. Then, 6N hydrochloric acid (1790 ml) was further added and the mixture was stirred at room temperature for 2 hrs. Ethyl acetate (1770 ml) was added and to the mixture was stirred and partitioned. The organic layer was washed twice with 10% brine (890 ml), and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and a part of the residue was recrystallized several times (final recrystallization solvent was methanol-water) to give an object product (28.60 g, yield 67%) as a white solid.

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, J=6.5Hz), 1.16 (3H, d, J=6.5Hz), 2.30-2.50 (1H, m), 3.70-3.90 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.80-4.90 (1H, m), 5.19 (1H, t, J=5.2Hz), 7.19-7.25 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.44 (1H, s)

MS (ESI): M+ 448

Example 4-33

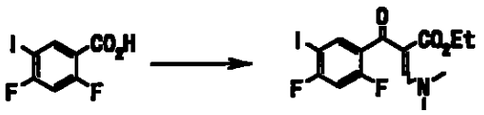
Step 1



2,4-Difluorobenzoic acid (600.00 g, 3.80 mol) was dissolved in conc. sulfuric acid (2400 ml) and N-iodosuccinimide (854.40 g, 3.60 mol) was added by portions at 5°C or below. After completion of the addition, the mixture was stirred at the same temperature for 3 hrs. The reaction mixture was poured into ice water (ca. 10 L) and 10% aqueous sodium sulfite solution (40 ml) was added. The mixture was stirred for 30 min. The precipitate was collected by filtration. To be suspended in water (ca. 3 L) and filtration were repeated until the filtrate became not less than pH 3. The obtained wet solid (1677 g) were recrystallized from 50% aqueous ethanol (3000 ml) to give an object product (824.70 g, yield 76%) as a white solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 6.94 (1H, dd, J=10.3, 10.3Hz), 8.46 (1H, d, J=7.5Hz)

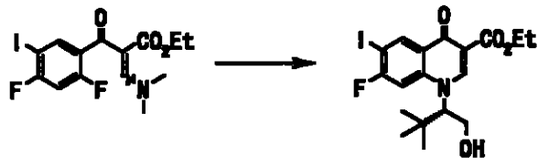
Step 2



The compound (150.00 g, 0.53 mol) obtained in Step 1 was dissolved in ethyl acetate (750 ml), and oxalyl chloride (51.0 ml, 0.581 mol) and dimethylformamide (catalytic amount) were added. The mixture was stirred at room temperature for 3.5 hrs. After filtering the reaction solution, the filtrate was concentrated under reduced pressure. After the residue was dissolved in toluene (150 ml), the mixture was concentrated under reduced pressure, and repeated again. Tetrahydrofuran (300 ml) was added to dissolve the residue, and the obtained solution was added dropwise to a solution of ethyl 3,3-

dimethylaminoacrylate (83.2 g, 0.581 mol) and triethylamine (96 ml, 0.686 mol) in tetrahydrofuran (450 ml). The mixture was heated under reflux for 15 hrs. After allowing the mixture to cool, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Ethyl acetate (750 ml) was added to dissolve the residue. The mixture was washed successively with aqueous ammonium chloride (400 ml), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (200 ml) and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude object substance (206.50 g) as a brown oil.

Step 3

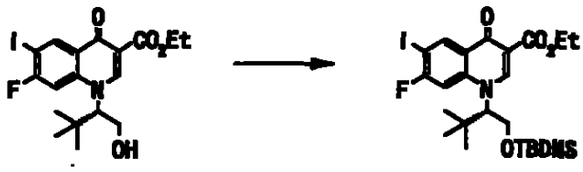


The crude product (206.50 g) obtained in Step 2 was dissolved in tetrahydrofuran (800 ml), and (S)-(+)-tert-leucinol hydrochloride (81.10 g, 0.53 mol) and triethylamine (74 ml, 0.53 mol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 50 min. After filtration of the reaction mixture, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was dissolved in dimethylformamide (1000 ml). Potassium carbonate (146.0 g, 1.06 mol) was added and the mixture was stirred with heating at 90°C for 3 hrs. With ice-cooling, water (700 ml) was added to the reaction mixture and the precipitate was collected by filtration and washed with water. The solid collected by filtration was suspended in 30% aqueous ethanol (1000 ml) and collected by filtration. This operation was repeated with a mixture of hexane:diethyl ether=1:1. After filtration, the filtrate was vacuum-dried to give an object product (184.74 g, yield 76%)

as a white solid.

^{1}H NMR(DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.968(9H, s), 1.27 (3H, t), 3.96-3.98 (2H, m), 4.18-4.27 (2H, m), 4.80 (1H, t, J=7.0Hz), 5.05 (1H, br), 8.22(1H, d, J=11.2Hz), 8.60 (1H, s), 8.61 (1H. d, J=7.2Hz)

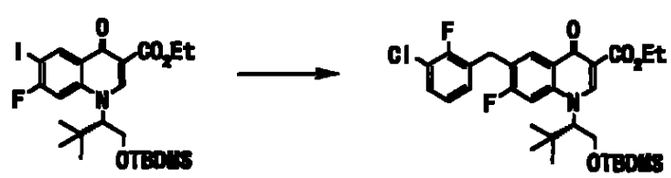
Step 4



The compound (150.00 g, 0.33 mol) obtained in Step 3 was dissolved in dimethylformamide (600 ml), and imidazole (28.80 g, 0.42 mol) and tert-butyldimethylsilyl chloride (28.80 g, 0.42 mol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 6 hrs. Water (1200 ml) was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate (800 ml). The organic layer was washed 3 times with water, and then with saturated brine and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:3 to 1:2) to give an object product (164.30 g, yield 88%) as a white amorphous form.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0.08 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.67(9H, s), 1.06(9H,s), 1.41(3H, t, J=7.1Hz), 4.05-4.18(2H, m), 4.36-4.43 (3H, m), 7.32(1H, d, J=10.3Hz), 8.65 (1H, s), 8.95(1H, d, J=7.4Hz)

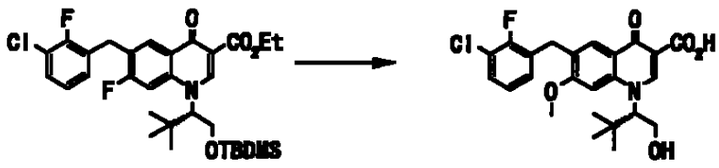
Step 5



The compound (75.0 g, 0.13 mol) obtained in Step 4 was

dissolved in tetrahydrofuran (580 ml). Under an argon stream, bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) (2.99 g, 5.20 mmol) and tri(2-furyl)phosphine (2.41 g, 10.38 mmol) were added, and a solution of 3-chloro-2-fluorobenzylzinc bromide (0.17 mol) in tetrahydrofuran was added dropwise at 60°C. After completion of the addition, the mixture was heated under reflux for 2 hrs. After allowing the mixture to cool, ethyl acetate (75 ml) and saturated aqueous ammonium chloride solution (38 ml) were added to the reaction solution. The mixture was stirred at room temperature for 30 min. and partitioned. The organic layer was washed twice with water (75 ml) and then with saturated brine (200 ml), and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:2 to 1:1) to give an object product (66.80 g, yield 73%) as a brown amorphous form. ^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0.10 (3H, s), -0.01(3H, s), 0.64 (9H, s), 1.06 (9H, s), 1.40 (3H, t, J=7.1Hz), 4.04-4.15 (4H, m), 4.35-4.46(3H, m), 6.95-7.03(2H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 8.38 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66(1H, s)

Step 6



The compound (2.41 g, 4.07 mmol) obtained in Step 5 was dissolved in methanol (20 ml), and 28% sodium methoxide in methanol (8.4 ml, 40.70 mmol) and water (0.15 ml, 8.14 mmol) were added. The mixture was heated under reflux for 18 hrs. Water (1.4 ml) was added to the reaction solution and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hrs and filtered with Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and water (25 ml) and 2N hydrochloric acid

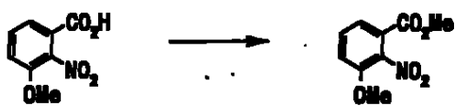
(20 ml) were added to the residue. The mixture was stirred for 5 min and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After the filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was sonicated with hexane (20 ml) and, after standing still, hexane was removed by decantation. This was repeated three times. Diethyl ether (30 ml) was added to the residue and the mixture was sonicated. The solid was collected by filtration and the obtained solid was dissolved by heating in ethyl acetate (15 ml). Hexane (15 ml) was added and recrystallization gave an object product (1.21 g, yield 64%) as a white solid.

^{1}H NMR(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.99 (9H, s), 3.99-4.11 (7H, m), 5.11-5.20 (2H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.78(1H, s), 15.39(1H, s)

MS(ESI): M+ 462

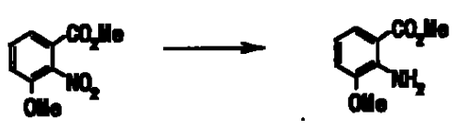
Example 4-37

Step 1



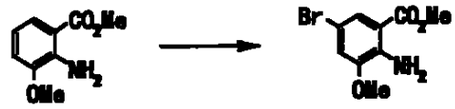
3-Methoxy-2-nitrobenzoic acid (20.00 g, 0.10 mol) was dissolved in dimethylformamide (100 ml), and potassium carbonate (28.10 g, 0.20 mol) and methyl iodide (7.60 ml, 0.12 mol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was added to water (300 ml) and the mixture was stirred. The precipitate was collected by filtration, washed with water (200 ml) and vacuum-dried to give a crude object substance (23.90 g) as a white solid.

Step 2



The crude product (23.90 g) obtained in Step 1 was suspended in a mixture of tetrahydrofuran (150 ml) and methanol (50 ml), and 5% palladium-carbon (wet) (2.30 g) was added. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 19.5 hrs. Ethyl acetate (200 ml) was added to the reaction mixture and the mixture was filtered with Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the water was removed azeotropically with toluene to give a crude product (18.80 g) as a brown oil.

Step 3



The crude product (18.80 g) obtained in Step 2 was dissolved in dimethylformamide (200 ml), and N-bromosuccinimide (17.98 g, 0.10 mol) was added by portions at 5°C. After completion of the addition, the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. The reaction mixture was poured into water (500 ml) and extracted twice with ethyl acetate (300 ml). The organic layer was washed successively with water (300 ml), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (chloroform) to give an object product (25.11 g, yield 95%) as a yellow oil.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 3.86 (6H, s), 6.02 (2H, brs), 6.90 (1H, s), 7.60 (1H, s)

Step 4



The compound (25.11 g, 96.54 mmol) obtained in Step 3 was

suspended in water (50 ml) and conc. hydrochloric acid (25 ml) was added. An aqueous solution (100 ml) of sodium nitrite (7.33 g, 106.22 mmol) was added dropwise at 5°C. After completion of the addition, the mixture was stirred at the same temperature for 5 min. This reaction solution was added dropwise to a solution of copper (I) chloride (9.55 g, 96.47 mmol) in conc. hydrochloric acid (75 ml) at room temperature. After completion of the addition, the mixture was stirred at room temperature for 13 hrs. Water (200 ml) was added to the reaction solution and the mixture was extracted with ethyl acetate (400 ml). The organic layer was washed successively with water (400 ml) and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give an object product (15.18 g, yield 56%) as an orange solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 3.92 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.16 (1H, d, J=2.1Hz), 7.49 (1H, d, J=2.2Hz)

Step 5



The compound (74.80 g, 0.27 mol) obtained in Step 4 was dissolved in dichloromethane (300 ml) and 1M boran tribromide/dichloromethane solution (700 ml, 0.70 mol) was added dropwise at 10°C or below. After completion of the addition, the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hrs. The reaction mixture was added to ice water (1500 ml) and the precipitated solid was collected by filtration. The filtrate was partitioned, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (200 ml). The organic layers were combined and concentrated under reduced pressure. The solid collected by filtration and the residue were dissolved in diethyl ether (1000 ml) and 1N aqueous sodium hydroxide solution (1000 ml)

was added for extraction. 2N Hydrochloric acid (500 ml) was added to the aqueous layer. The mixture was stirred and extracted with ethyl acetate (800 ml). The mixture was partitioned and the organic layer was washed successively with water and saturated brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give an object product (63.83 g, yield 95%) as a beige solid.

^{1}H NMR(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 7.23(1H, d, J=2.4Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4Hz), 10.99(1H, s), 13.55 (1H, brs)

Step 6



The compound (63.83 g, 0.25 mol) obtained in Step 5 was dissolved in dimethylformamide (400 ml), and potassium carbonate (87.70 g, 0.64 mol) and ethyl iodide (81.20 ml, 1.02 mol) were added. The mixture was stirred with heating at 50°C for 3 hrs, and saturated aqueous ammonium chloride (600 ml) and ethyl acetate (400 ml) were added to the reaction mixture. The mixture was partitioned and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (400 ml). The organic layers were combined and washed successively with brine (3 times) and saturated brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give an object product (76.38 g, yield 98%) as a brown solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 1.39 (3H, t, J=7.2Hz), 1.48 (3H, t), 4.11(2H, q), 4.38 (2H, q, J=7.2Hz), 7.12 (1H, d, J=2.0Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0Hz)

Step 7



The compound (76.38 g, 0.25 mol) obtained in Step 6 was

dissolved in ethanol (250 ml), and 8N aqueous sodium hydroxide solution (62.00 ml, 0.50 mol) was added. The mixture was stirred with heating at 50°C for 30 min. 2N Hydrochloric acid (250 ml) was added to the reaction solution with ice-cooling and the mixture was stirred, and extracted twice with ethyl acetate (350 ml). The organic layer was washed successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give an object product (68.79 g, yield 99%) as a pale-brown solid.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 1.50 (3H, t, J=6.8Hz), 4.12 (2H, q, J=6.8Hz), 7.19 (1H, d, J=2.4Hz), 7.65(1H, d, J=2.4Hz)

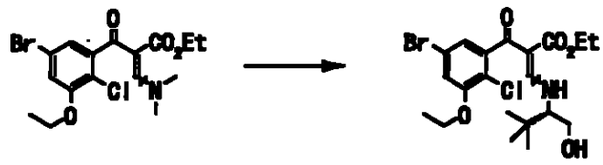
Step 8



The compound (85.17 g, 0.31 mol) obtained in Step 7 was dissolved in toluene (450 ml), and thionyl chloride(44.40 ml, 0.61 mol) and dimethylformamide (catalytic amount) were added. The mixture was stirred at 90°C for 1 hr. After allowing the mixture to cool, the reaction solution was concentrated under reduced pressure. After the residue was dissolved in toluene, the mixture was concentrated under reduced pressure. This was repeated two more times. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (250 ml) and the obtained solution was added dropwise to a solution of ethyl 3,3-dimethylaminoacrylate (43.60 g, 0.31 mol) and triethylamine (50.90 ml, 0.37 mol) in tetrahydrofuran (200 ml). The mixture was heated under reflux for 15 hrs. After allowing the mixture to cool, water (300 ml) and ethyl acetate (500 ml) were added to the reaction mixture. The mixture was stirred and partitioned. The organic layer was washed successively with water (300 ml) and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate

was concentrated under reduced pressure to give a crude object substance (124.80 g) as a brown oil.

Step 9



The crude product (124.80 g) obtained in Step 8 was dissolved in tetrahydrofuran (500 ml), and (S)-(+)-tert-leucinol hydrochloride (46.80 g, 0.31 mol) and triethylamine (42.50 ml, 0.31 mol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 40 min. After filtration of the reaction mixture, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved in ethyl acetate (800 ml), washed twice with water, and then with saturated brine, and dried over sodium sulfate. After the filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude object substance (131.30 g) as a brown oil.

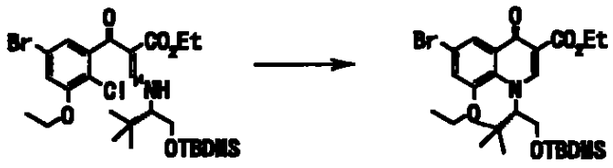
Step 10



The crude product (131.30 g) obtained in Step 9 was dissolved in dimethylformamide (400 ml), and imidazole (27.00 g, 0.40 mol) and tert-butyldimethylsilyl chloride (41.30 g, 0.27 mol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 14 hrs. Water was added to the reaction solution and the mixture was extracted twice with ethyl acetate (500 ml). The organic layer was washed three times with water and then with saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude object

substance (159.80 g) as a brown oil.

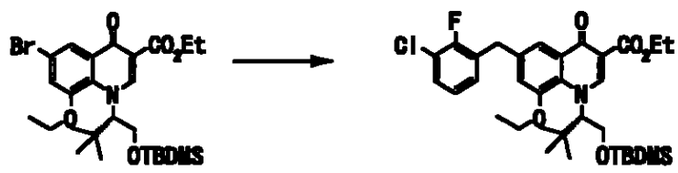
Step 11



The crude product (159.80 g) obtained in Step 10 was dissolved in toluene (1100 ml), and sodium hydride (15 80 g, 0.40 mol) was added. The mixture was stirred with heating at 100°C for 14 hrs. 1N Hydrochloric acid (400 ml) was added to the reaction solution under ice-cooling and the mixture was stirred and partitioned. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was dissolved in dimethylformamide (500 ml). Potassium carbonate (42.10 g, 0.31 mol) and ethyl iodide (24.40 ml, 0.31 mol) was added and the mixture was stirred with heating at 50°C for 1.5 hrs. A saturated aqueous ammonium chloride solution (400 ml) was added to the reaction solution under ice-cooling, and the mixture was stirred and extracted twice with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water, twice with brine and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:3 to 2:3) to give an object product (76.50 g, yield 45%) as a brown oil.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: -0.05 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.73 (9H, s), 0.98 (9H, s), 1.40(3H, t), 1.53-1.59 (3H, m), 4.10-4.24 (4H, m), 4.34-4.44(2H,m), 6.10-6.14(1H, m), 7.22 (1H, s), 8.32 (1H, t, J=2.4Hz), 8.70 (1H, s)

Step 12

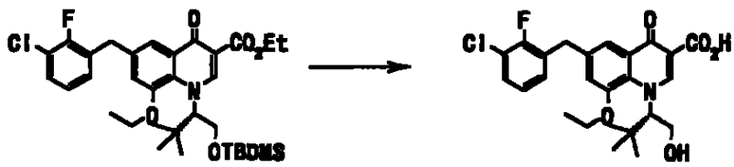


The compound (76.50 g, 0.14 mol) obtained in Step 11 was dissolved in tetrahydrofuran (500 ml), and under an argon stream, bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) (3.17 g, 5.51 mmol) and tri(2-furyl)phosphine (2.56 g, 11.03 mmol) were added. A solution of 3-chloro-2-fluorobenzylzinc bromide (0.28 mol) in tetrahydrofuran was added dropwise at 60°C. After completion of the addition, the mixture was heated under reflux for 2.5 hrs. After allowing the mixture to cool, saturated aqueous ammonium chloride solution (600 ml) was added to the reaction solution. The mixture was stirred at room temperature for 1 hr and filtered with Celite. After the mixture was partitioned, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate twice. The organic layer, on the other hand, was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in ethyl acetate. All ethyl acetate layers were combined and washed successively with 1N hydrochloric acid and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved in dimethylformamide (400 ml) and potassium carbonate (19.00 g, 0.14 mol) and ethyl iodide (11.00 ml, 0.14 mol) were added. The mixture was stirred with heating at 50°C for 1.5 hrs. A saturated aqueous ammonium chloride solution (400 ml) was added to the reaction mixture with ice-cooling, and the mixture was stirred and extracted with ethyl acetate (500 ml). The organic layer was washed with water, brine (twice) and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced

pressure and the obtained residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:2 to 1:1) to give an object product (72.10 g, yield 85%) as a brown oil.

^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: -0.07 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.70 (9H, s), 1.24 (9H, s), 1.39 (3H, t, J=7.2Hz), 1.51-1.54 (3H, m), 4.05 (2H, s), 4.07-4.19 (4H, m), 4.33-4.45(2H, m), 6.12-6.15 (1H, m), 6.99-7.02 (2H, m), 7.04-7.09 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=2.4Hz), 8.69 (1H, s)

Step 13



The compound (65.80 g, 0.11 mol) obtained in Step 12 was dissolved in ethanol (200 ml) and 1N aqueous sodium hydroxide solution (640 ml, 0.64 mol) was added. The mixture was heated under reflux for 2 hrs. 2N Hydrochloric acid (350 ml) was added to the reaction solution with ice-cooling and the mixture was stirred and extracted twice with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and diethyl ether (500 ml) was added the residue. The mixture was sonicated and the obtained solid was collected by filtration. The collected solid was added to ethyl acetate (250 ml) and dissolved with heating. Hexane (50 ml) was added and the precipitated solid was collected by filtration, vacuum-dried to give an object product (41.10 g, yield 81%) as a white solid.

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.93 (9H, s), 1.49 (3H, t, J=6.9Hz), 4.00 (2H, t, J=6.4Hz), 4.20 (2H, s), 4.22-4.33 (2H, m), 5.12 (1H, t), 6.36 (1H, t, J=6.8Hz), 7.21 (1H, m), 7.39-7.48 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.04

(1H, s)

MS (ESI): M+ 476

Examples 1-3 - 1-102, 2-1 - 2-8, 3-1 - 3-86, 4-1 - 4-54

In the same manner as in Examples 1-1 and 1-2 and the above-mentioned Examples, the compounds of Examples 1-3 - 1-102, 2-1 - 2-8, 3-1 - 3-86 and 4-1 - 4-54 were obtained. The chemical structures thereof are shown in Tables 1, 2, 3 and 4.

Experimental Examples

The following explains evaluation methods of the HIV integrase inhibitory activity of the compound of the present invention.

(i) Construction of recombinant integrase gene expression system

The 185th phenylalanine of HIV integrase full length gene (J. Virol., 67, 425-437 (1993)) was substituted by histidine and inserted into the restriction enzyme NdeI and XhoI sites of plasmid pET21a(+) (Novagen), whereby an integrase expression vector pET21a-IN-F185H was constructed.

(ii) Production and purification of integrase protein

Escherichia coli recombinant BL21(DE3) transformed with plasmid pET21a-IN-F185H obtained in (i) was shake cultured at 30°C in a liquid medium containing ampicillin. When the culture reached the logarithmic growth phase, isopropyl-β-D-thiogalactopyranoside was added to promote expression of integrase gene. The culture was continued for 3 hrs to promote accumulation of the integrase protein. The recombinant E. coli was collected in pellets by centrifugal separation and preserved at -80°C.

The E. coli was suspended in Lysis buffer (20 mM HEPES (pH 7.5), 5 mM DTT, 10 mM CHAPS, 10% glycerol) containing 1M sodium chloride and subjected to repeat pressurization and depressurization for rupture, and centrifugal separation at 4°C, 40,000×g, 60 min to recover a water-soluble fraction

(supernatant). This was diluted 10-fold with Lysis buffer free of sodium chloride, mixed with SP-Sepharose (Pharmacia Corporation) and stirred at 4°C for 60 min to allow adsorption of integrase protein to the resin. The resin was washed with Lysis buffer containing 100 mM sodium chloride and the integrase protein was eluted with Lysis buffer containing 1M sodium chloride.

The eluted integrase protein solution was applied to a Superdex 75 (Pharmacia Corporation) column for gel filtration. The protein was eluted with Lysis buffer containing 1M sodium chloride.

The obtained fractions of the integrase protein were collected and preserved at -80°C.

(iii) Preparation of DNA solution

The following DNA synthesized by Greiner was dissolved in TE buffer (10 mM Tris-hydrochloric acid (pH 8.0), 1 mM EDTA) and mixed with donor DNA, target DNA, each complementary strand (+ and - strands) to 1 μM. The mixture was heated at 95°C for 5 min, 80°C for 10 min, 70°C for 10 min, 60°C for 10 min, 50°C for 10 min and 40°C for 10 min and preserved at 25°C to give a double stranded DNA, which was used for the test.

Donor DNA (- strand having biotin attached to the 5' terminal)

Donor + strand: 5'-Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CA-3' (SEQ ID NO:1)

Donor - strand: 5'-ACT GCT AGA GAT TTT CCA CAC TGA CTA AAA G-3' (SEQ ID NO:2)

Target DNA (+, - strands both having digoxigenin added at 3' terminal)

Target + strand: 5'-TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3' (SEQ ID NO:3)

Target - strand: 5'-AGT GAA TTA GCC CTT GGT CA-Dig-3' (SEQ ID NO:4)

(iv) Determination of enzyme (HIV integrase) inhibitory

activity

The donor DNA was diluted with TE buffer to 10 nM, of which 50 μl was added to each well of streptavidin-coated microtiter plate (Roche) and allowed to adsorb at 37°C for 60 min. The DNA was washed with phosphate buffer (Dulbecco PBS, Sanko Junyaku Co., Ltd.) containing 0.1% Tween 20 and phosphate buffer. Then, a reaction mixture (70 μl) having the following composition, a test substance (10 μl) diluted with the reaction mixture and 100 μg/ml integrase protein (10 μl) were added to each well and reacted at 37°C for 60 min.

Then, 50 nM target DNA (10 μl) was added, reacted at 37°C for 10 min and washed with phosphate buffer containing 0.1% Tween 20 to stop the reaction.

Then, 100 mU/ml peroxidase labeled anti-digoxigenin antibody solution (Roche, 100 μl) was added, and the mixture was reacted at 37°C for 60 min, followed by washing with phosphate buffer containing 0.1% Tween 20.

A peroxidase color solution (Bio Rad, 100 μl) was added and allowed to react at room temperature for 4 min. The color reaction was stopped by adding 1N sulfuric acid (100 μl). The absorbance at 450 nm was measured.

The HIV integrase inhibitory activity (IC_{50}) of the compound of the present invention was calculated from the inhibition rate according to the following formula. The results are shown in Tables 5, 6 and 7.

inhibition rate (%)=[1-(Object-Blank)/(Control-Blank)]×100

Object; absorbance of well in the presence of test compound
Control; absorbance of well in the absence of test compound
Blank; absorbance of well in the absence of test compound, in the absence of integrase protein

Evaluation of antiviral activity

The effect of combined use of the compound of the present invention with known anti-HIV agents can be determined as shown below.

For example, the effect of two-drug use of an existing nucleoside reverse transcriptase inhibitor (Zidovudine, Lamivudine, Tenofovir), a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (Efavirenz) or a protease inhibitor (Indinavir, Nelfinavir) and a test substance A, and the like are evaluated in an acute infection system using HIV-1 IIIB-infected CEM-SS cells by the XTT method.

In addition, the effect of three-drug use of test substance A, Zidovudine and Lamivudine, or test substance A, Tenofovir and Lamivudine and the like is evaluated.

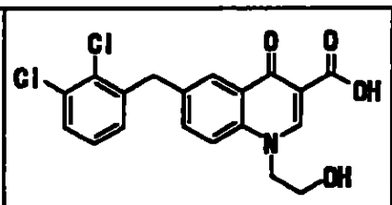
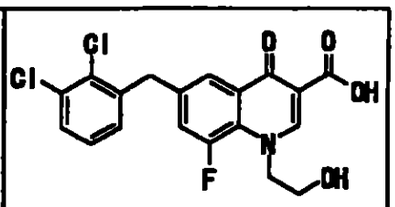
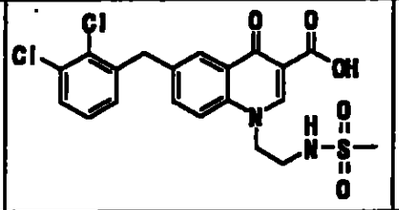
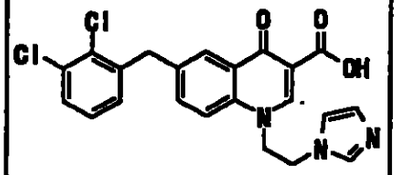
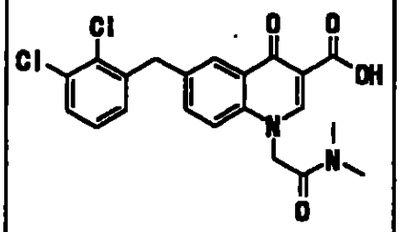
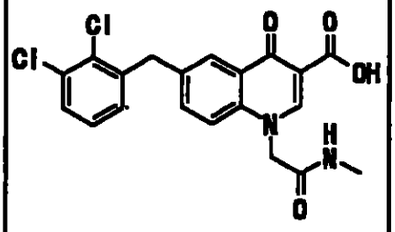
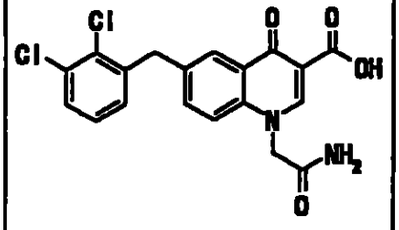
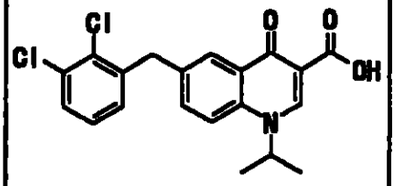
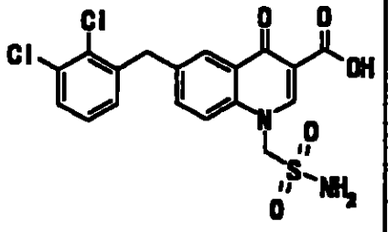
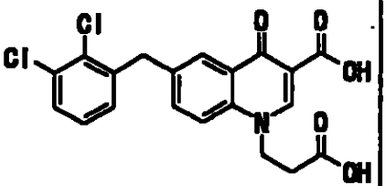
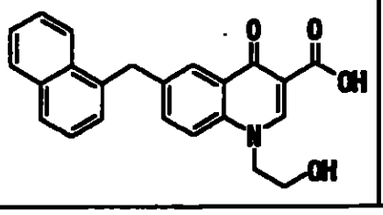
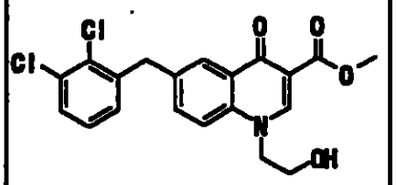
Prior to the combined use test, IC_{50} and CC_{50} of each pharmaceutical agent alone are determined. The effect of two-drug use is evaluated based on the combination of five concentrations of pharmaceutical agent A and nine concentrations of pharmaceutical agent B, which have been determined based on the above results. For three-drug use, high concentrations of pharmaceutical agent B and pharmaceutical agent C are mixed and the obtained concentrations are combined with the concentrations of pharmaceutical agent A for evaluation.

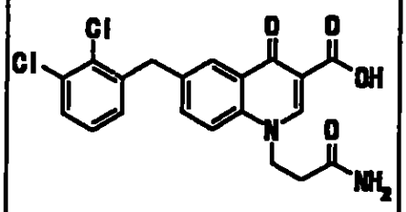
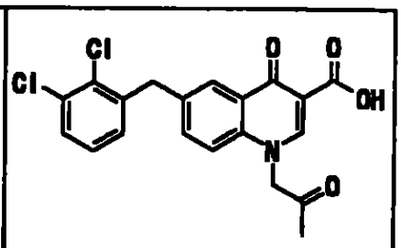
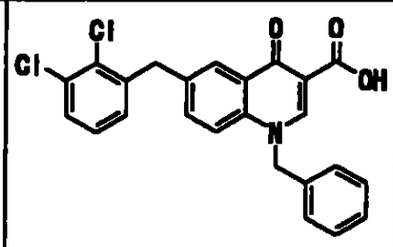
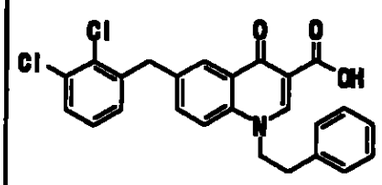
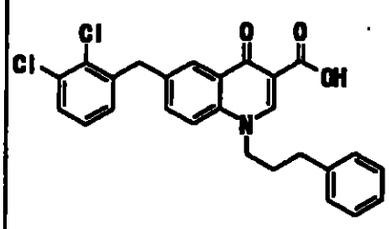
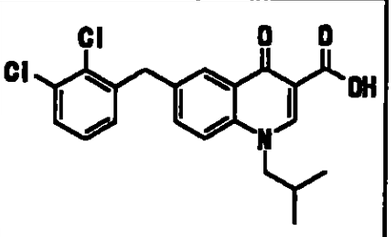
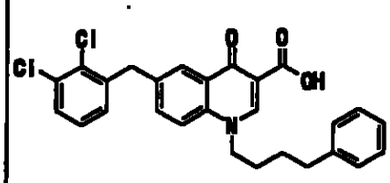
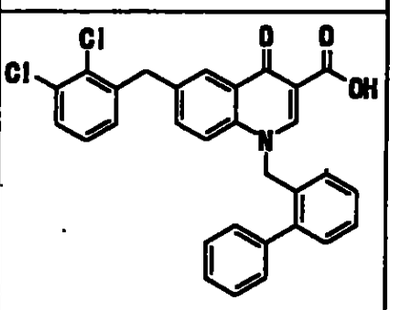
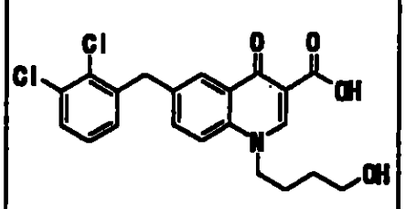
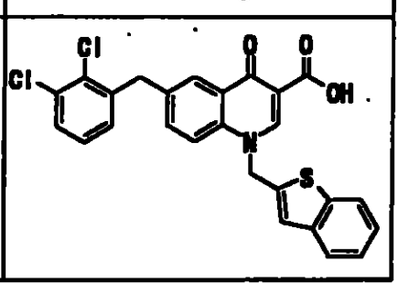
The experimental data of the test substance and pharmaceutical agent to be combined in the case of single use and combined use are analyzed by the programs of Prichard and Shipman MacSynergy II version 2.01 and Delta graph version 1.5d. A three dimensional plot is created at a 95% (or 68%, 99%) confidence level, from the percent inhibition at the concentration of each combined pharmaceutical agent, which is obtained from triplicate experiments, and the effect of

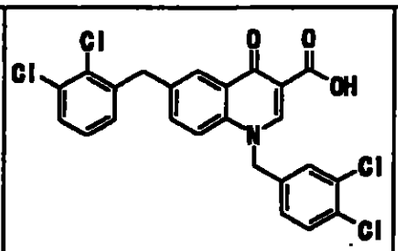
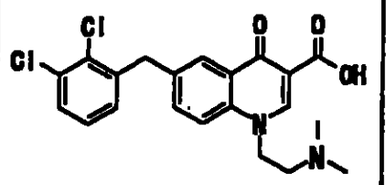
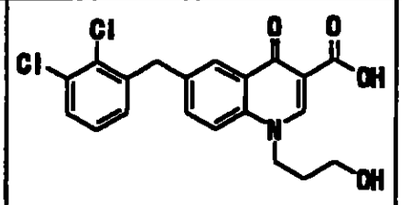
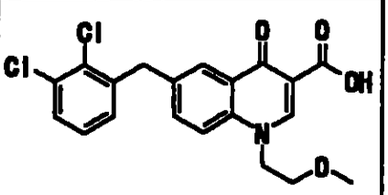
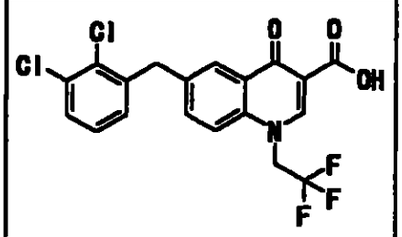
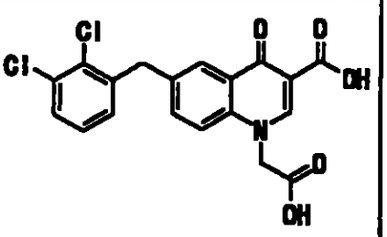
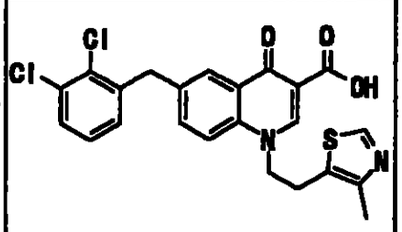
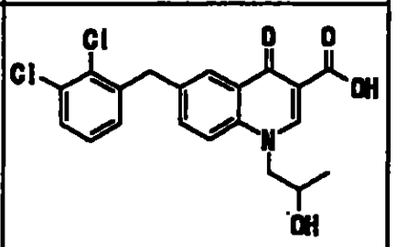
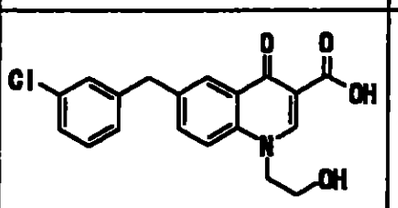
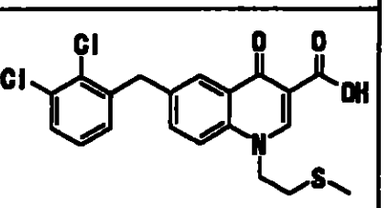
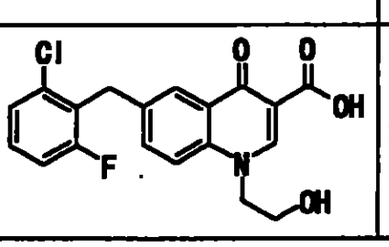
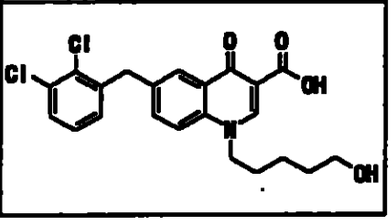
combined use is evaluated based on the numerical values of $\mu M^2\%$ calculated therefrom. The evaluation criteria are shown in the following.

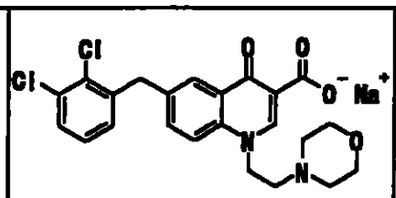
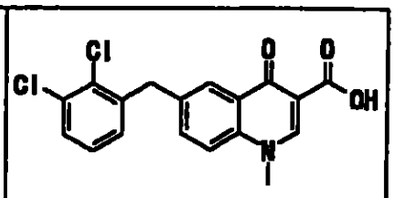
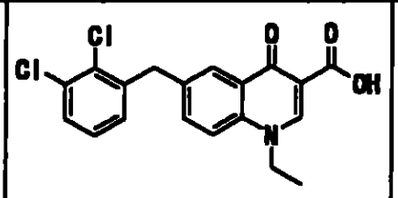
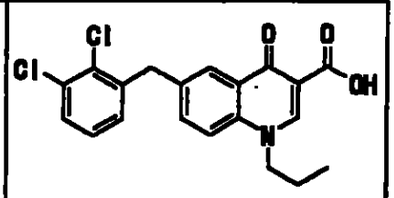
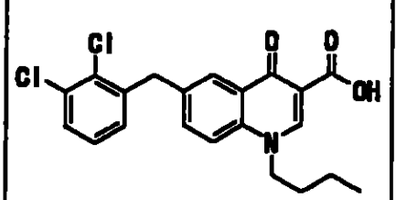
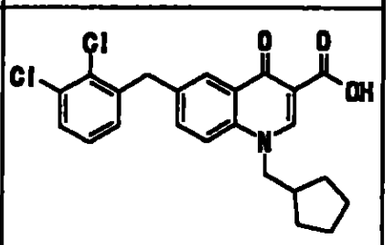
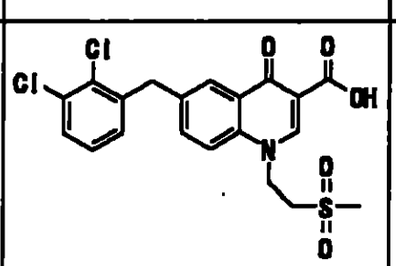
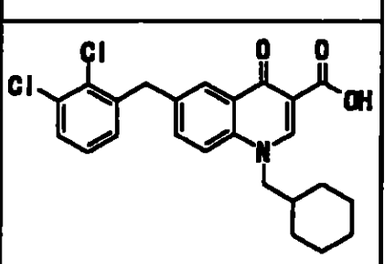
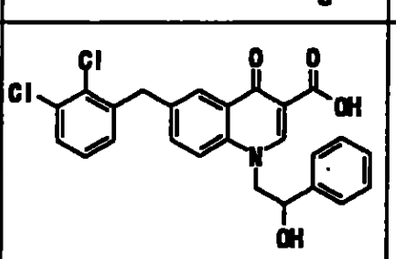
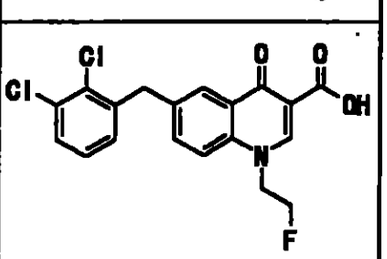
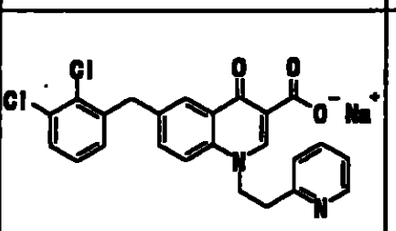
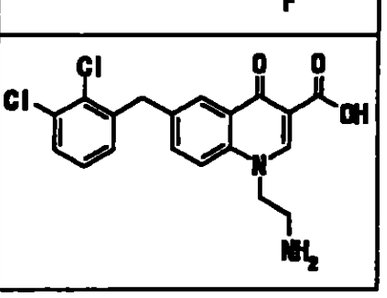
definition of interaction	$\mu M^2\%$
highly synergistic	>100
slightly synergistic	+51 to +100
additive	+50 to -50
slightly antagonistic	-51 to -100
highly antagonistic	<-100

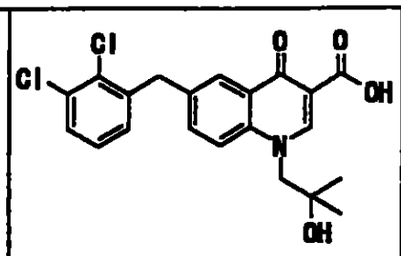
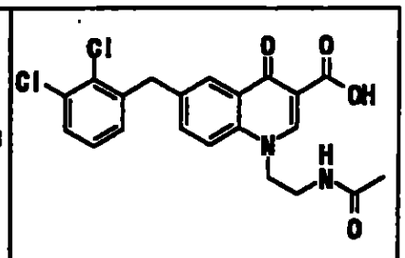
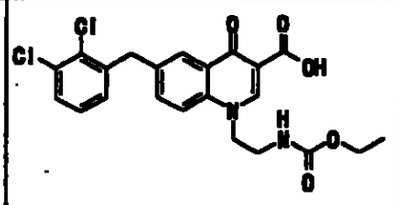
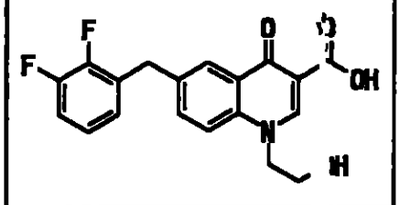
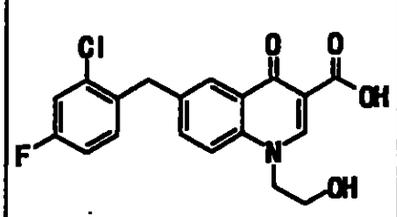
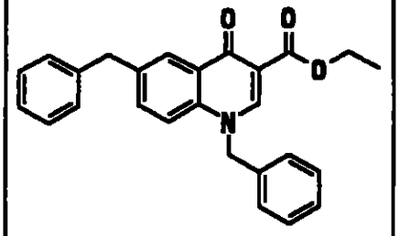
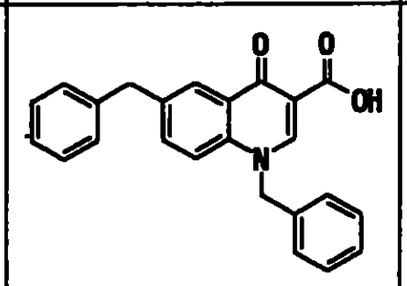
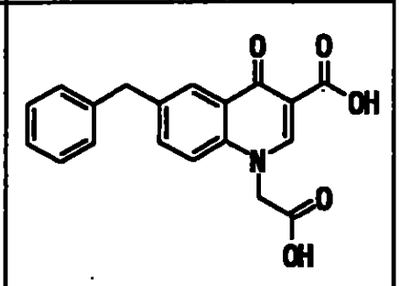
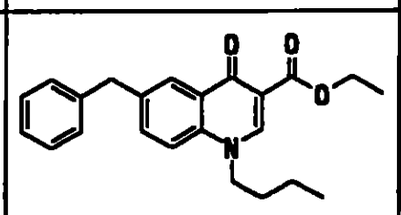
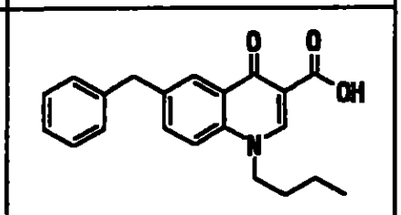
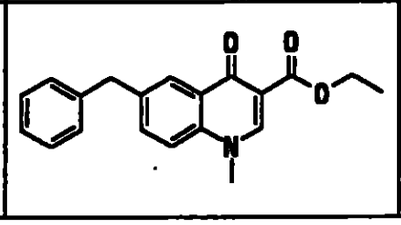
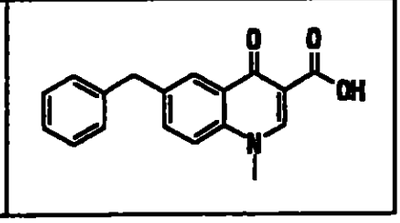
Table 1

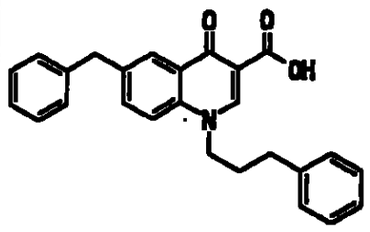
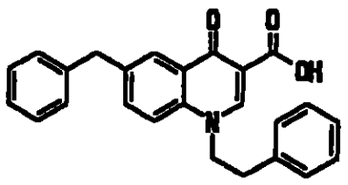
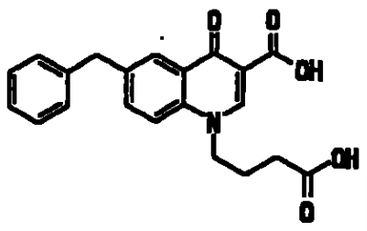
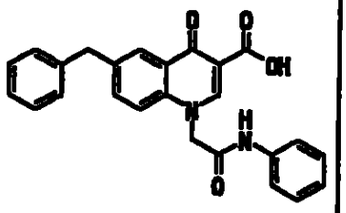
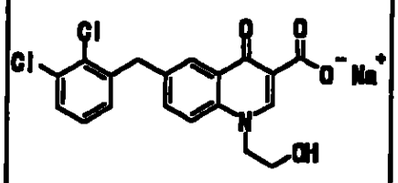
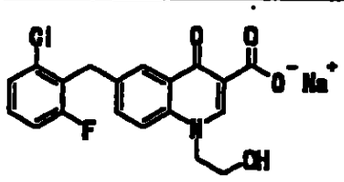
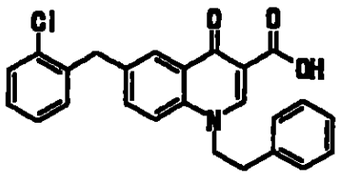
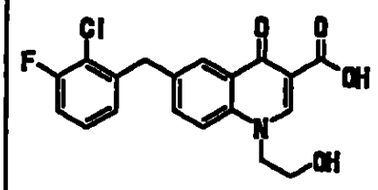
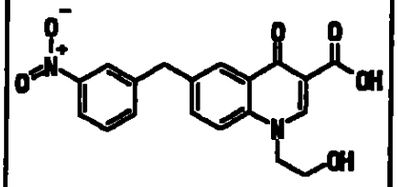
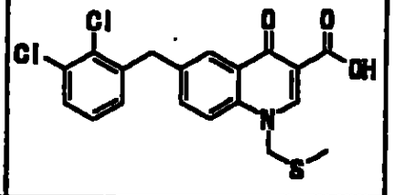
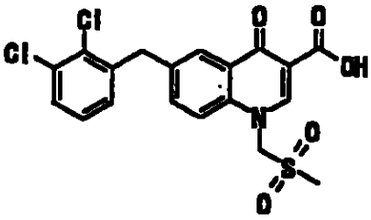
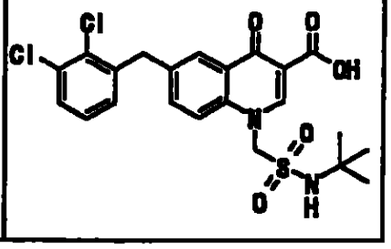
1-1		1-2	
1-3		1-4	
1-5		1-6	
1-7		1-8	
1-9		1-10	
1-11		1-12	

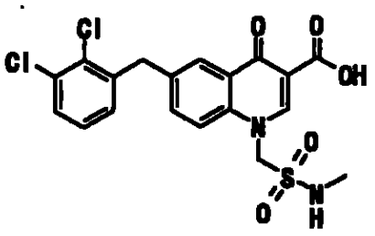
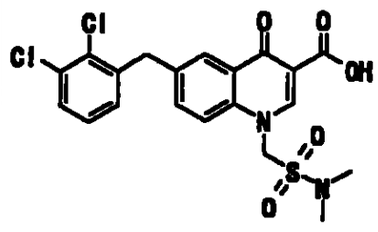
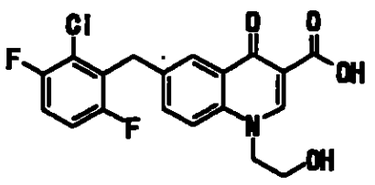
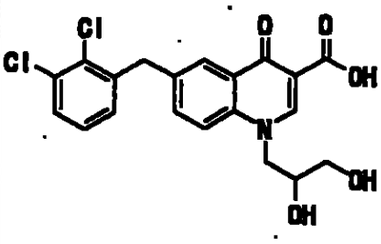
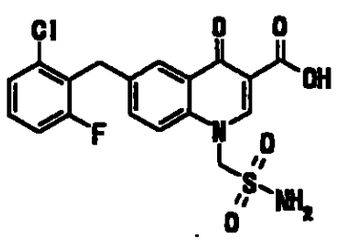
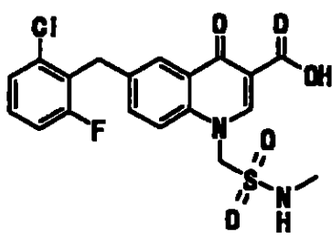
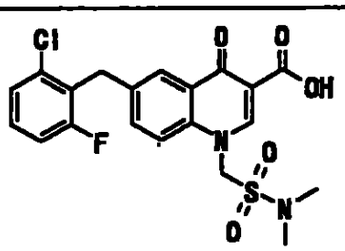
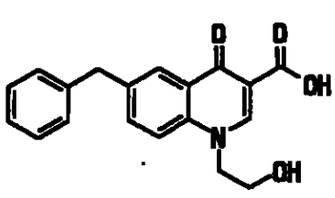
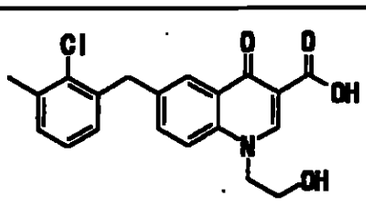
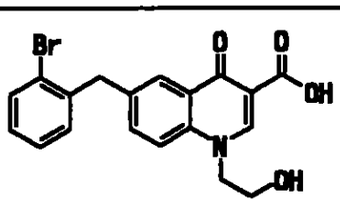
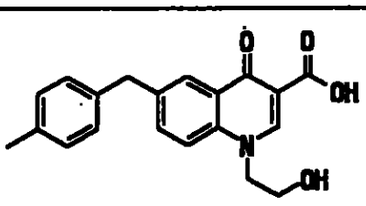
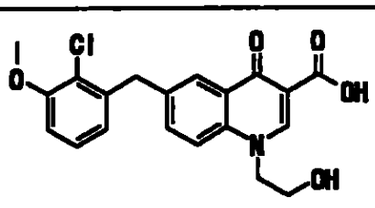
1-13		1-14	
1-15		1-16	
1-17		1-18	
1-19		1-20	
1-21		1-22	

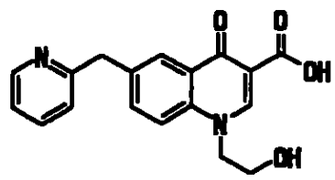
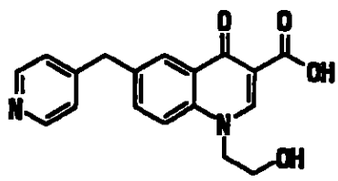
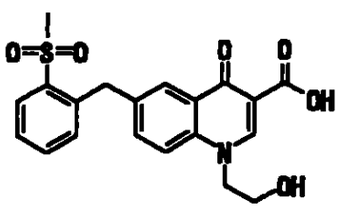
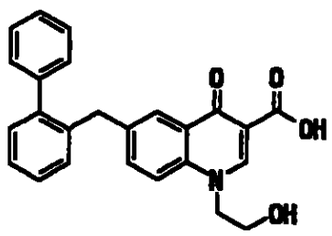
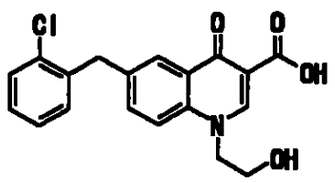
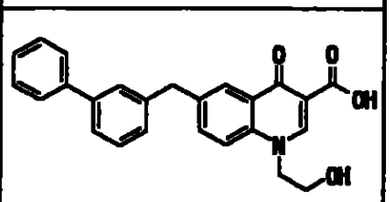
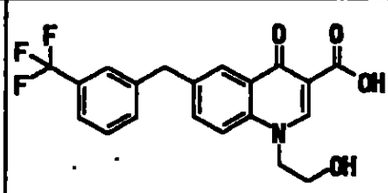
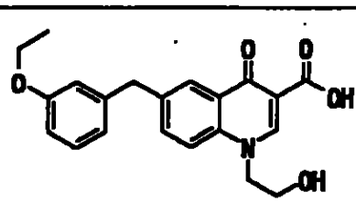
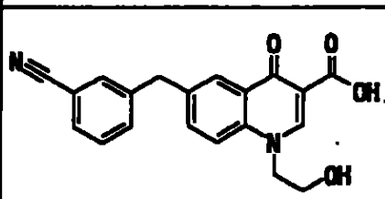
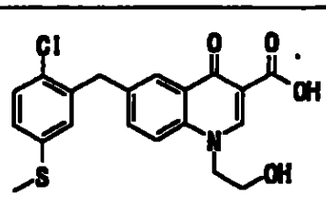
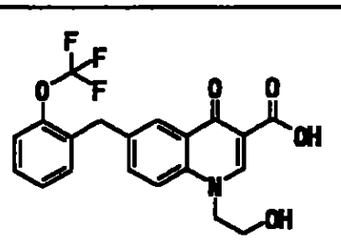
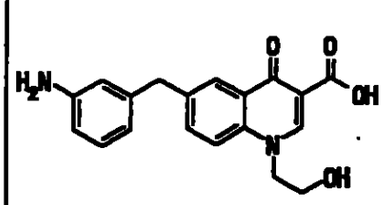
1-23		1-24	
1-25		1-26	
1-27		1-28	
1-29		1-30	
1-31		1-32	
1-33		1-34	

1-35		1-36	
1-37		1-38	
1-39		1-40	
1-41		1-42	
1-43		1-44	
1-45		1-46	

1-47		1-48	
1-49		1-50	
1-51		1-52	
1-53		1-54	
1-55		1-56	
1-57		1-58	

1-59		1-60	
1-61		1-62	
1-63		1-64	
1-65		1-66	
1-67		1-68	
1-69		1-70	

1-71		1-72	
1-73		1-74	
1-75		1-76	
1-77		1-78	
1-79		1-80	
1-81		1-82	

1-83		1-84	
1-85		1-86	
1-87		1-88	
1-89		1-90	
1-91		1-92	
1-93		1-94	

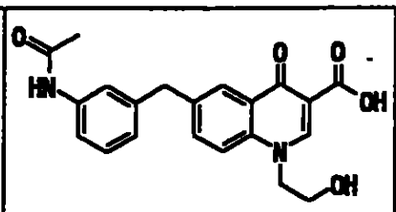
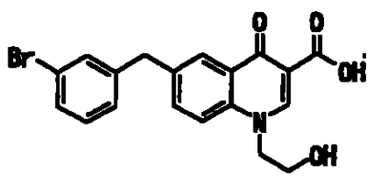
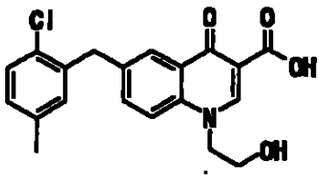
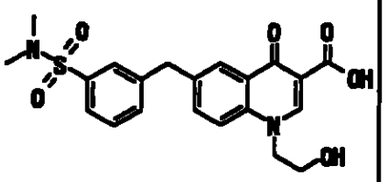
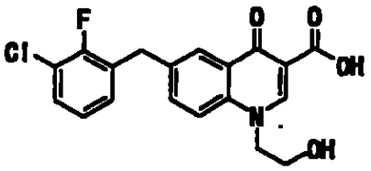
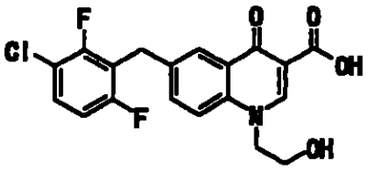
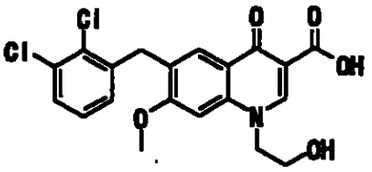
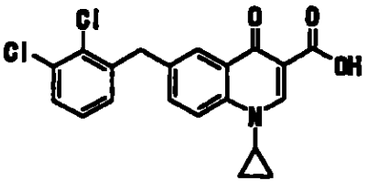
1-95		1-96	
1-97		1-98	
1-99		1-100	
1-101		1-102	

Table 2

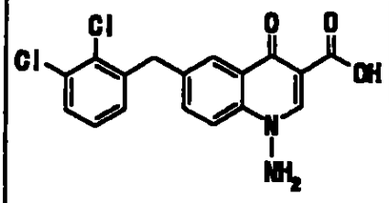
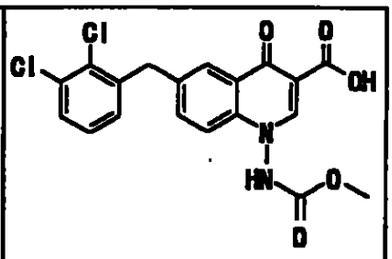
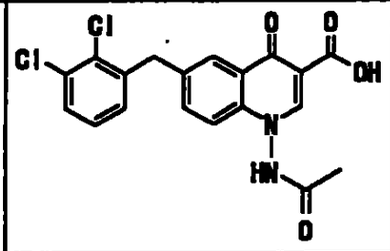
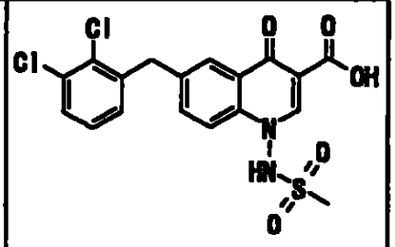
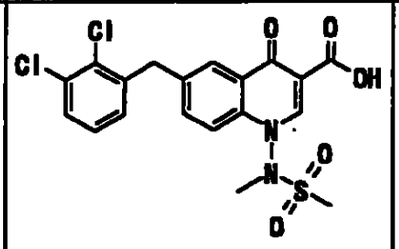
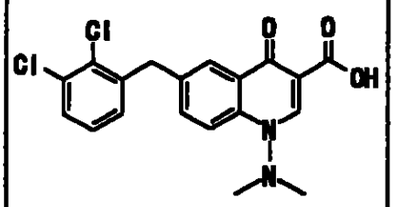
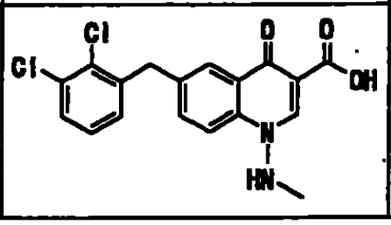
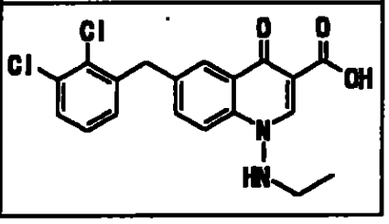
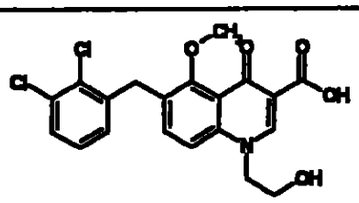
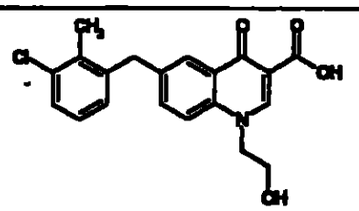
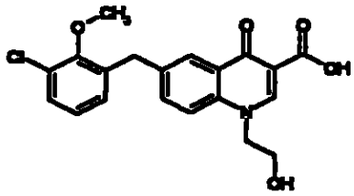
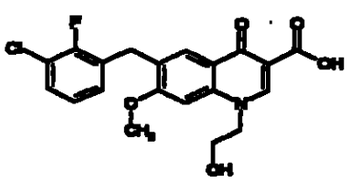
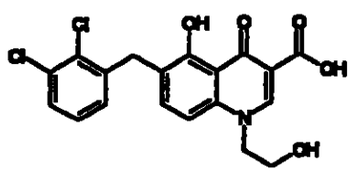
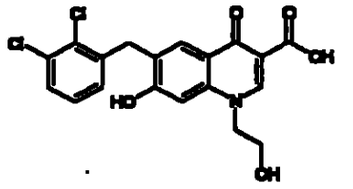
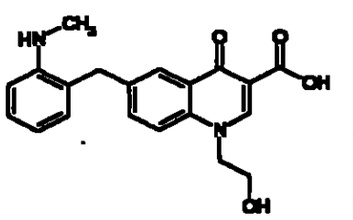
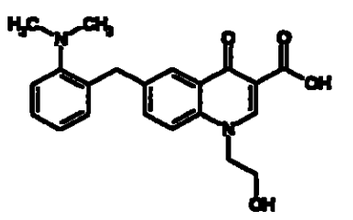
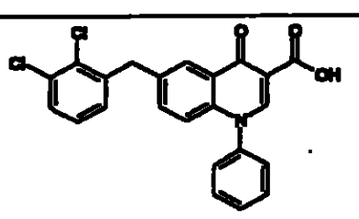
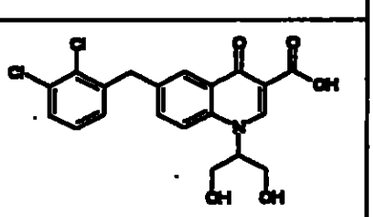
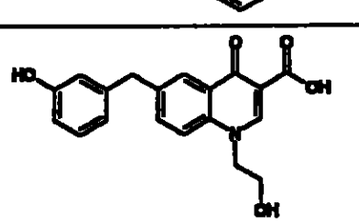
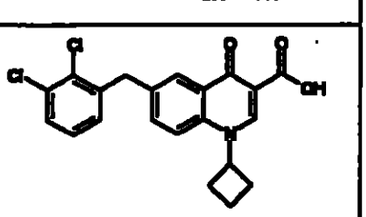
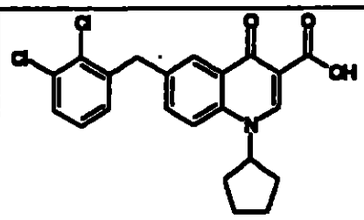
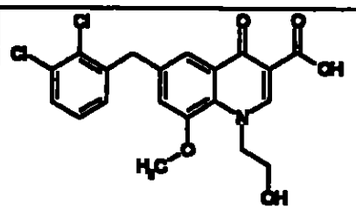
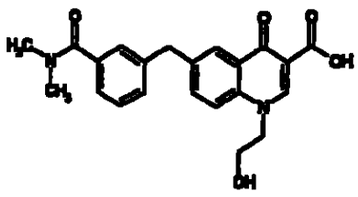
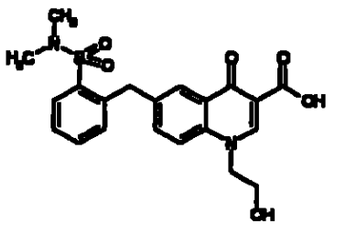
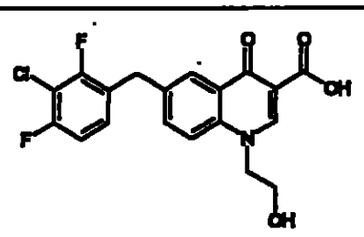
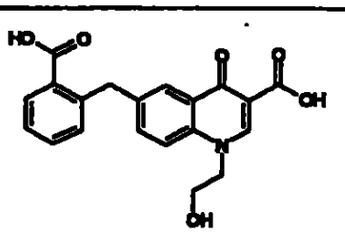
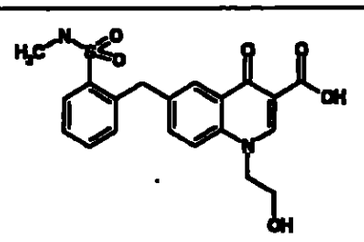
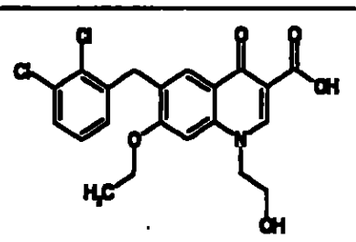
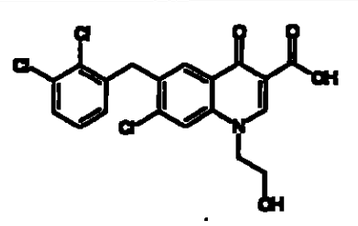
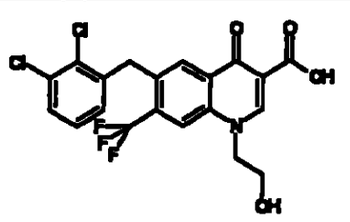
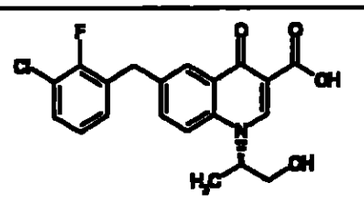
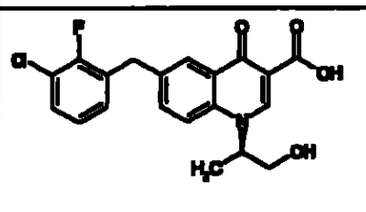
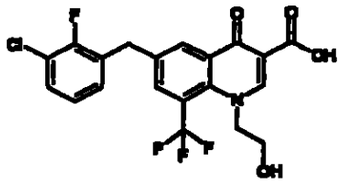
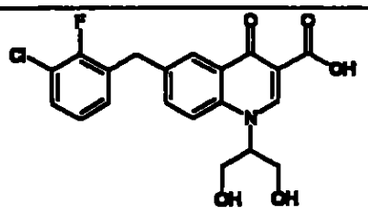
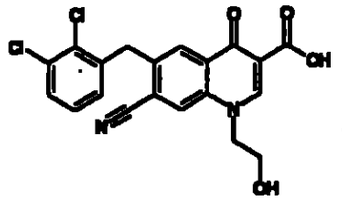
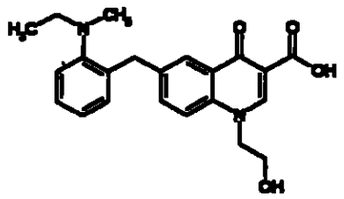
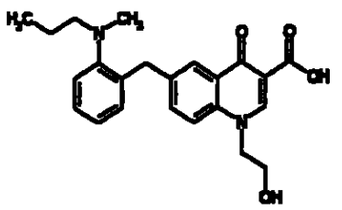
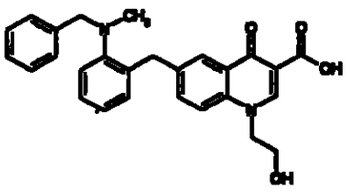
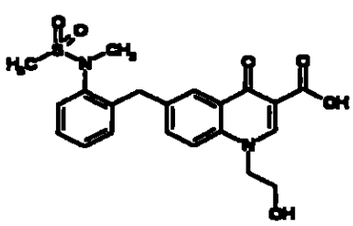
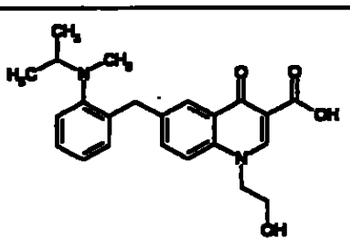
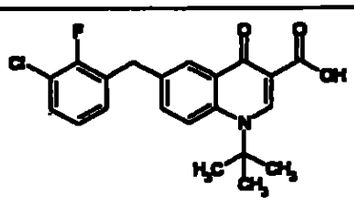
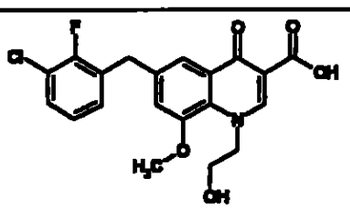
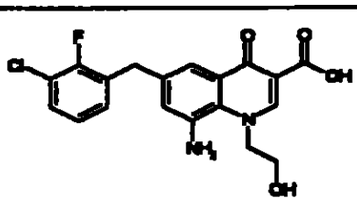
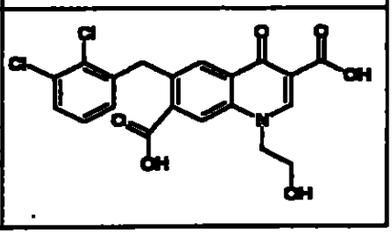
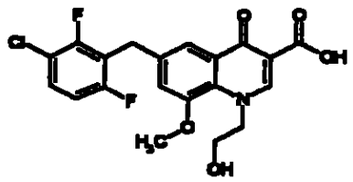
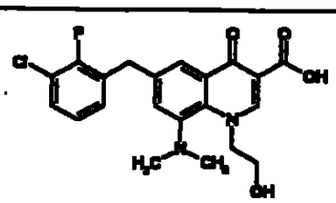
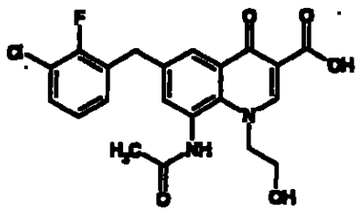
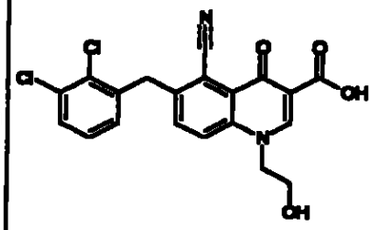
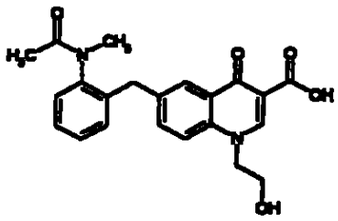
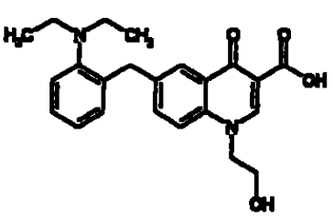
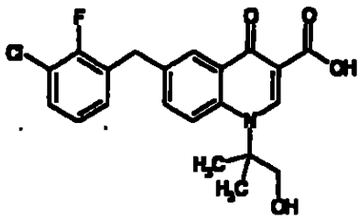
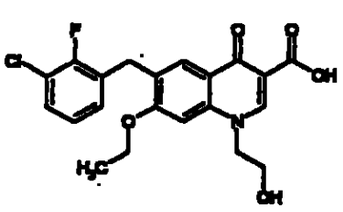
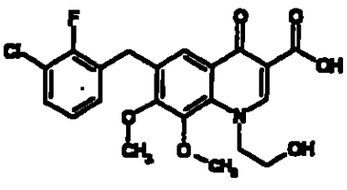
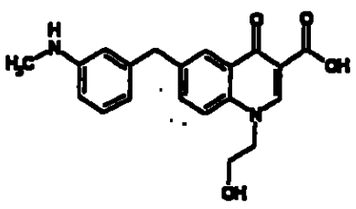
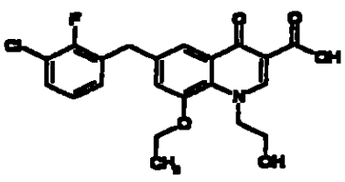
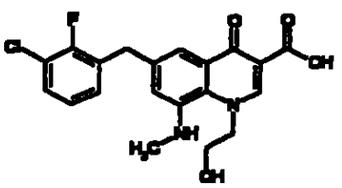
2-1		2-2	
2-3		2-4	
2-5		2-6	
2-7		2-8	

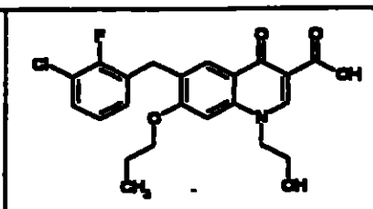
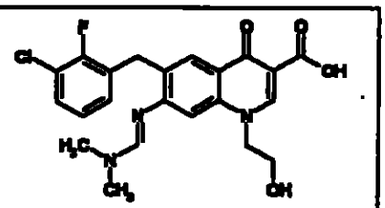
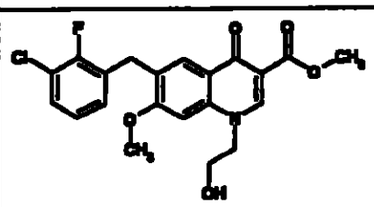
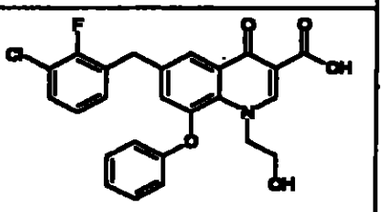
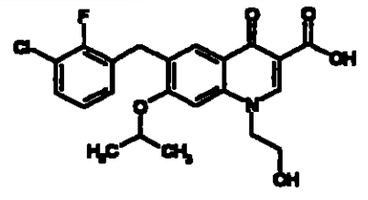
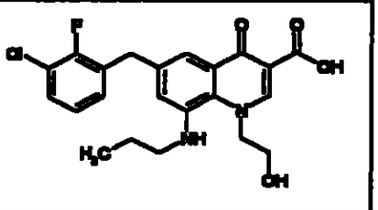
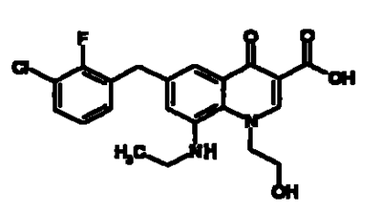
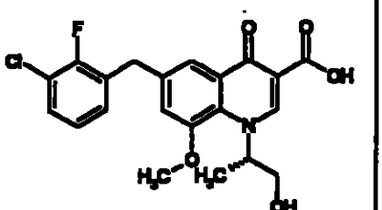
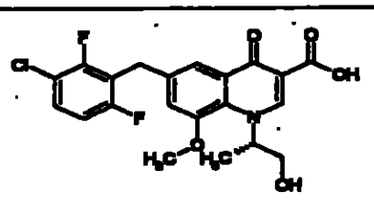
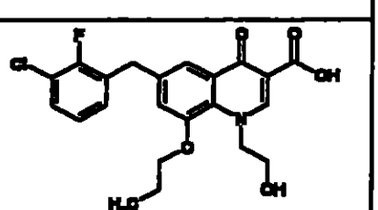
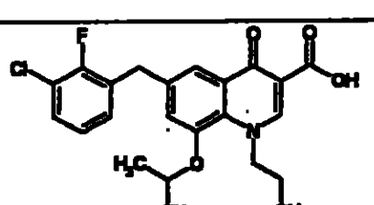
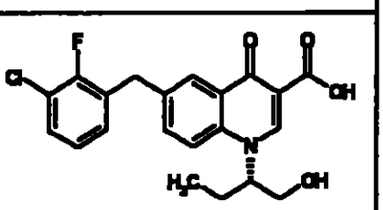
Table 3

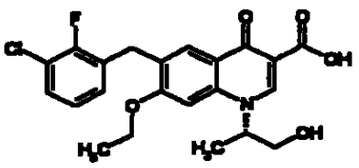
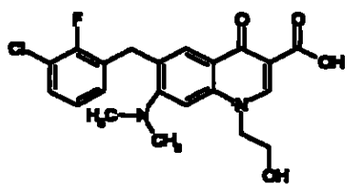
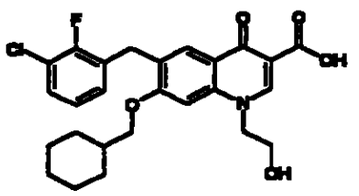
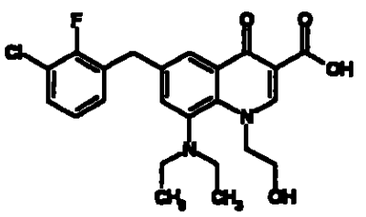
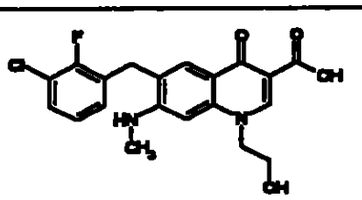
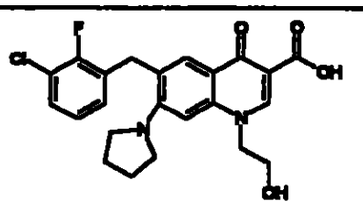
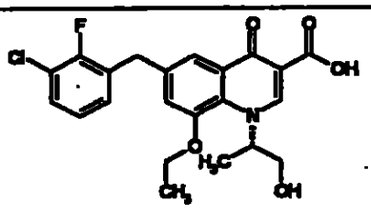
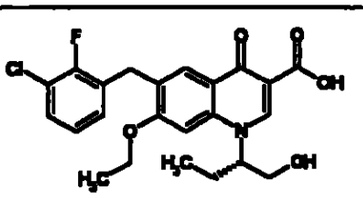
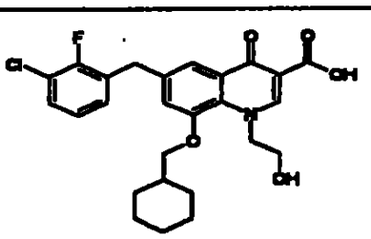
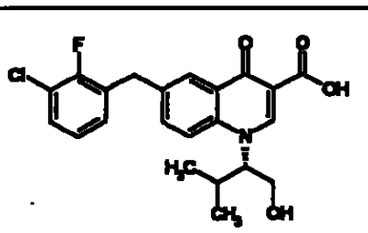
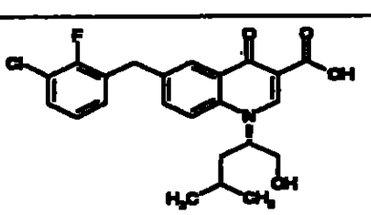
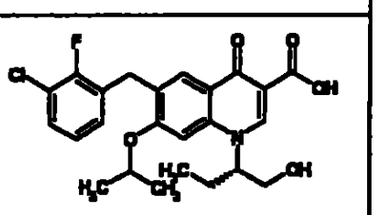
3-1		3-2	
3-3		3-4	
3-5		3-6	
3-7		3-8	
3-9		3-10	
3-11		3-12	

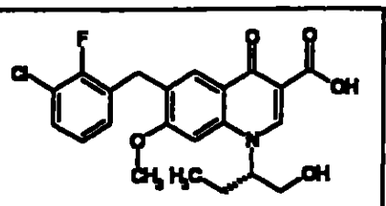
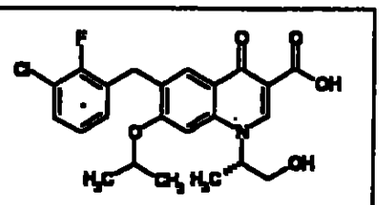
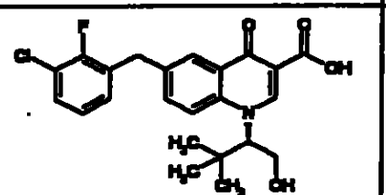
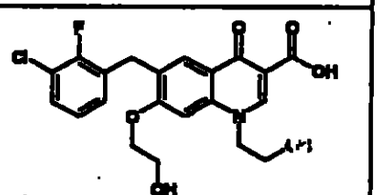
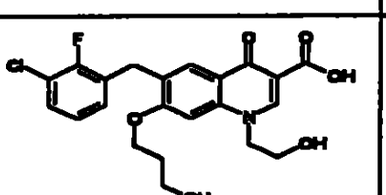
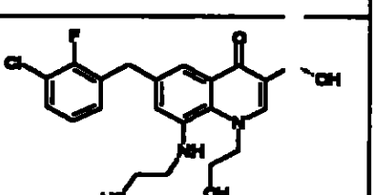
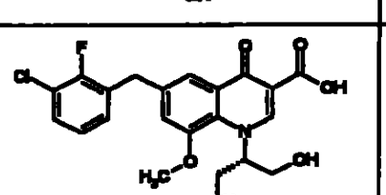
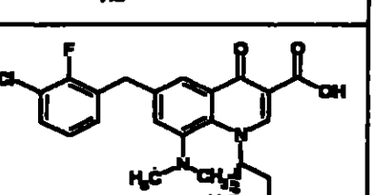
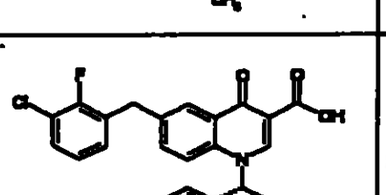
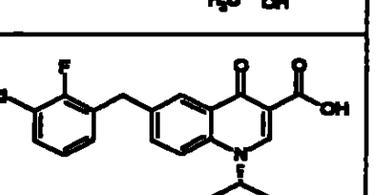
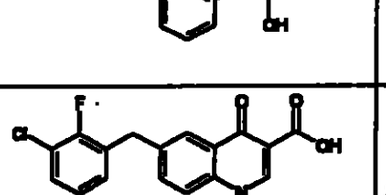
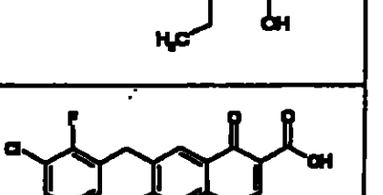
3-13		3-14	
3-15		3-16	
3-17		3-18	
3-19		3-20	
3-21		3-22	
3-23		3-24	

3-25		3-26	
3-27		3-28	
3-29		3-30	
3-31		3-32	
3-33		3-34	
3-35		3-36	

3-37		3-38	
3-39		3-40	
3-41		3-42	
3-43		3-44	
3-45		3-46	
3-47		3-48	

3-49		3-50	
3-51		3-52	
3-53		3-54	
3-55		3-56	
3-57		3-58	
3-59		3-60	

3-61		3-62	
3-63		3-64	
3-65		3-66	
3-67		3-68	
3-69		3-70	
3-71		3-72	

3-73		3-74	
3-75		3-76	
3-77		3-78	
3-79		3-80	
3-81		3-82	
3-83		3-84	

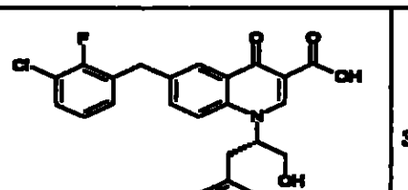
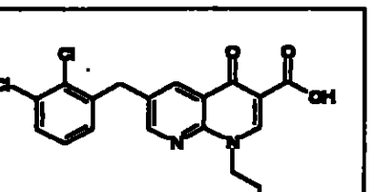
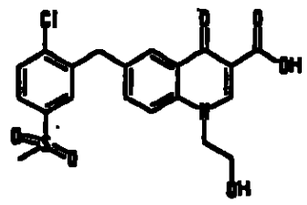
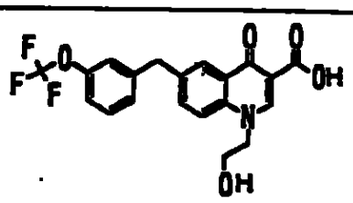
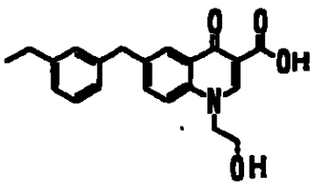
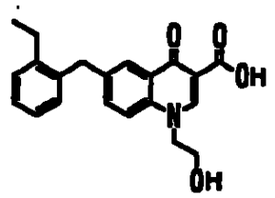
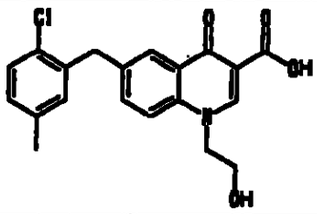
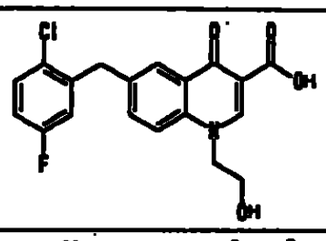
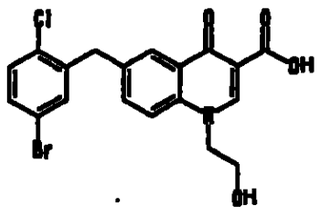
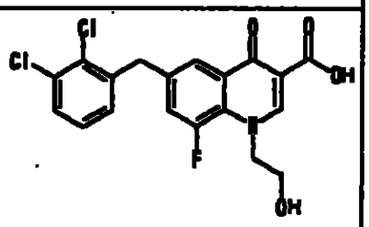
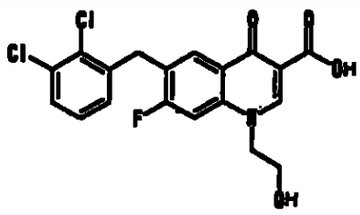
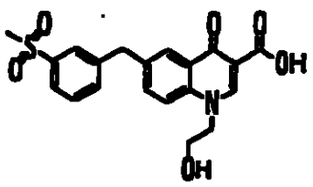
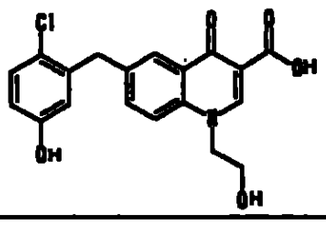
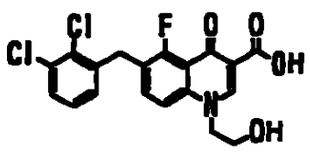
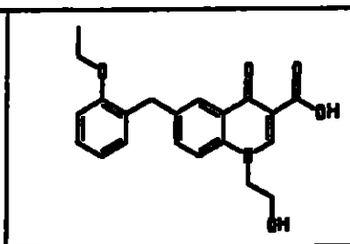
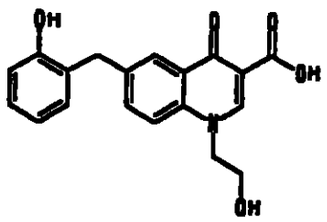
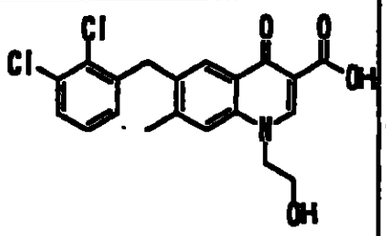
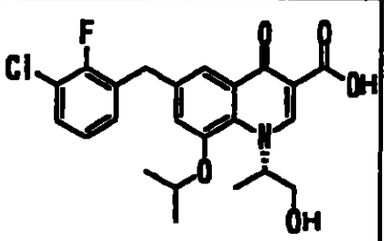
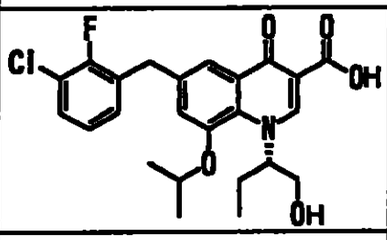
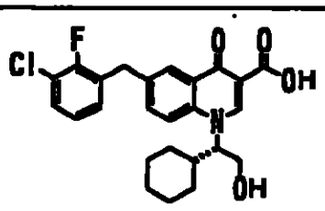
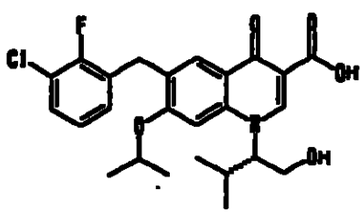
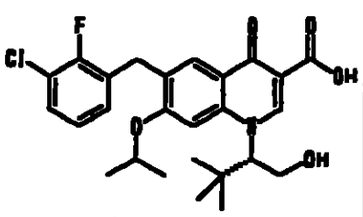
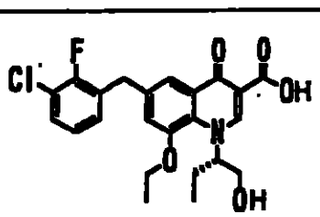
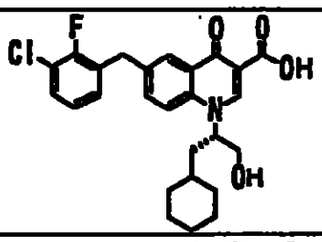
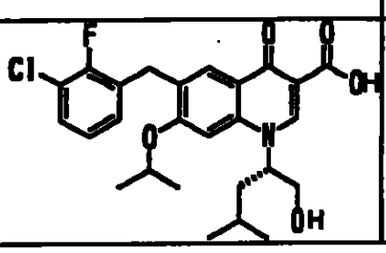
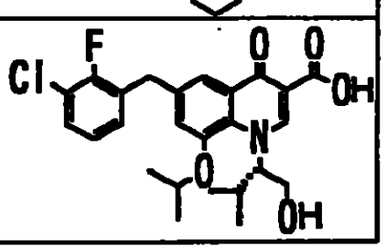
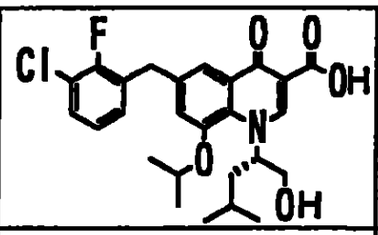
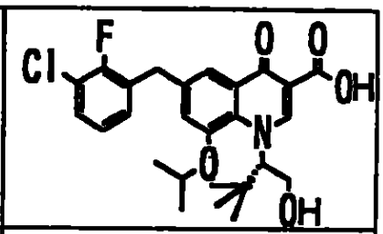
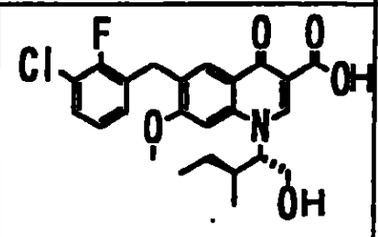
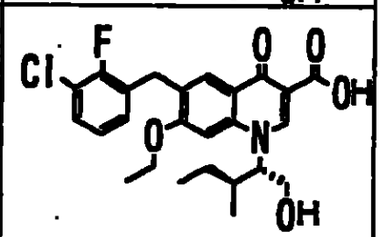
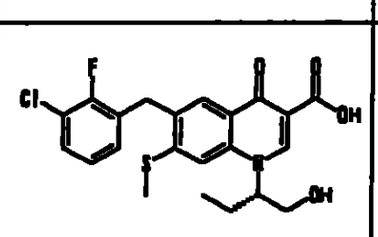
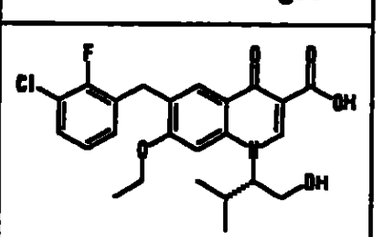
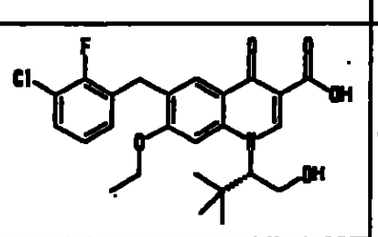
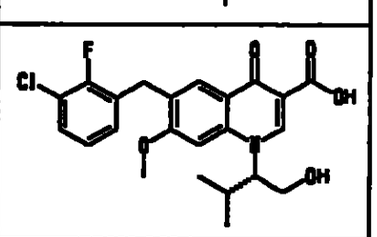
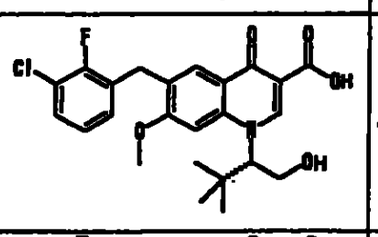
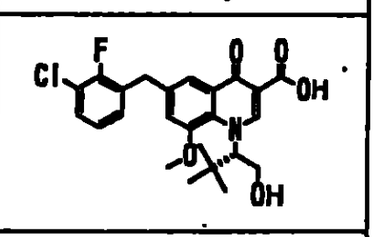
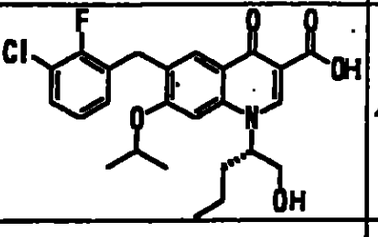
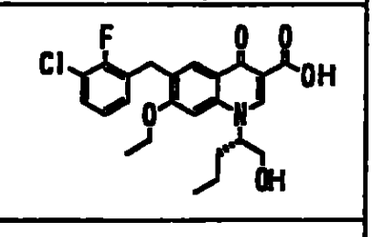
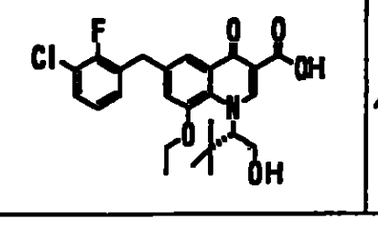
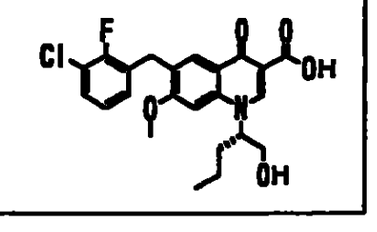
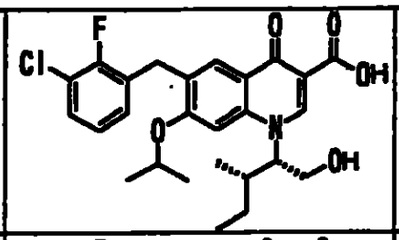
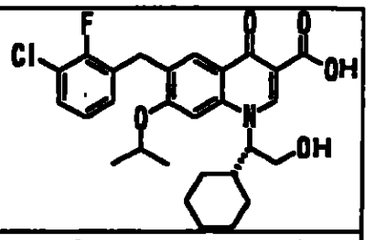
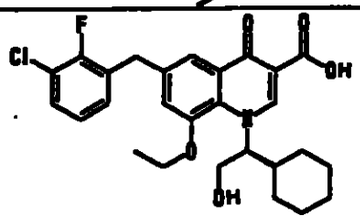
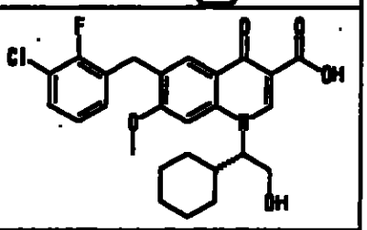
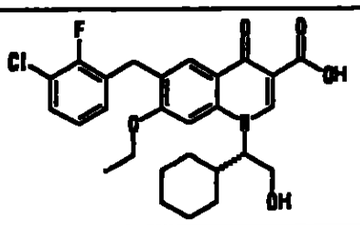
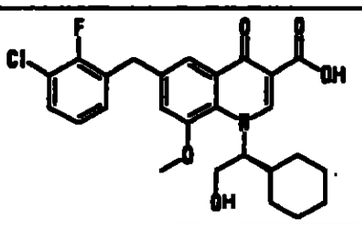
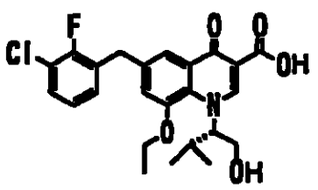
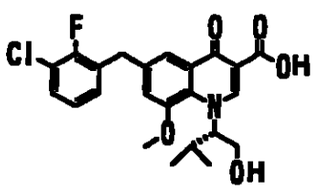
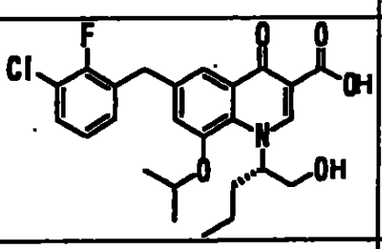
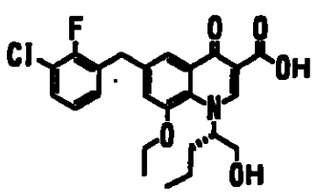
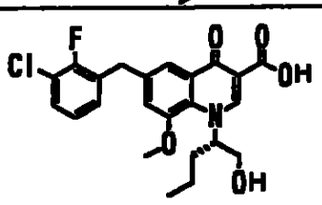
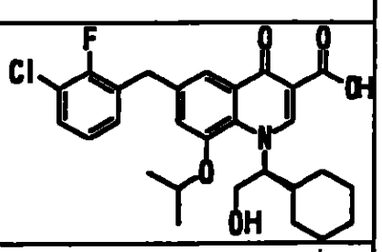
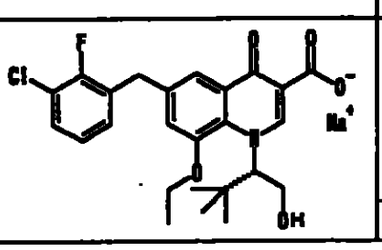
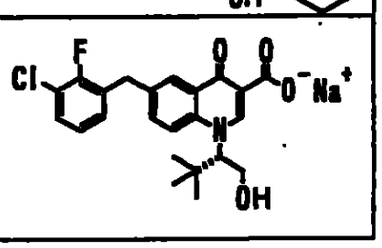
3-85		3-86	

Table 4

4-1		4-2	
4-3		4-4	
4-5		4-6	
4-7		4-8	
4-9		4-10	
4-11		4-12	

4-13		4-14	
4-15		4-16	
4-17		4-18	
4-19		4-20	
4-21		4-22	
4-23		4-24	

4-25		4-26	
4-27		4-28	
4-29		4-30	
4-31		4-32	
4-33		4-34	
4-35		4-36	
4-37		4-38	

4-39		4-40	
4-41		4-42	
4-43		4-44	
4-45		4-46	
4-47		4-48	
4-49		4-50	
4-51		4-52	

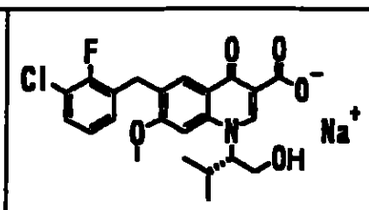
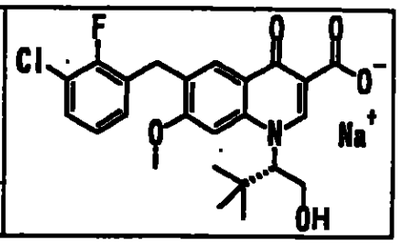
4-53		4-54	

Table 5

Ex. No.	Enzyme activity IC_{50} (μM)	Ex. No.	Enzyme activity IC_{50} (μM)
1-1	0.029	1-2	0.033
1-3	0.36	1-4	0.24
1-6	0.14	1-7	0.067
1-8	0.046	1-9	0.017
1-10	0.072	1-11	0.18
1-12	0.71	1-13	0.14
1-14	0.075	1-15	0.23
1-16	0.032	1-17	0.084
1-18	0.12	1-19	0.081
1-20	0.69	1-21	0.074
1-22	0.11	1-23	0.19
1-24	0.29	1-25	0.16
1-26	0.18	1-27	0.076
1-28	0.059	1-29	0.24
1-30	0.14	1-31	0.17
1-32	0.068	1-33	0.14
1-34	0.35	1-36	0.18
1-37	0.11	1-38	0.17
1-39	0.18	1-40	0.11
1-41	0.21	1-42	0.13
1-43	0.024	1-44	0.051

1-45	0.21	1-46	0.42
1-47	0.098	1-48	0.38
1-49	0.053	1-50	0.11
1-51	0.18	1-63	0.02
1-64	0.056	1-65	0.12
1-66	0.049	1-67	0.79
1-68	0.049	1-69	0.074
1-70	0.082	1-71	0.013
1-72	0.025	1-73	0.031
1-74	0.098	1-75	0.016
1-76	0.028	1-77	0.063
1-78	0.59	1-79	0.077
1-80	0.35	1-86	0.15
1-87	0.14	1-88	0.45
1-92	0.28	1-93	0.37
1-96	0.23	1-97	0.13
2-1	0.17	2-2	0.18
2-3	0.11	2-4	0.018
2-5	0.30	2-6	0.092
2-7	0.079	2-8	0.085

Table 6

Ex. No.	Enzyme activity IC_{50} (μM)	Ex. No.	Enzyme activity IC_{50} (μM)
3-1	0.47	3-2	0.2
3-3	0.19	3-4	0.011
3-5	0.024	3-6	0.011
3-8	0.34	3-9	0.084
3-10	0.018	3-12	0.016
3-13	0.029	3-14	0.014
3-17	0.013	3-20	0.01
3-21	0.03	3-22	0.79
3-23	0.0072	3-24	0.039
3-25	0.069	3-26	0.011
3-27	0.075	3-33	0.0087
3-34	0.011	3-35	0.011
3-36	0.051	3-37	0.011
3-38	0.015	3-39	0.049
3-42	0.72	3-43	0.018

3-44	0.0096	3-45	0.015
3-47	0.0086	3-48	0.021
3-49	0.0079	3-50	0.018
3-52	0.012	3-53	0.0079
3-54	0.0064	3-55	0.0087
3-56	0.012	3-57	0.015
3-58	0.008	3-59	0.008
3-60	0.0055	3-61	0.0076
3-62	0.027	3-63	0.017
3-64	0.018	3-65	0.015
3-66	0.048	3-67	0.0064
3-69	0.0043	3-72	0.0038
3-73	0.0083	3-74	0.0049
3-76	0.0085	3-77	0.0089
3-78	0.016	3-79	0.0067
3-80	0.0088	3-86	0.14

Table 7

Ex. No.	Enzyme activity IC_{50} (μM)	Ex. No.	Enzyme activity IC_{50} (μM)
4-1	0.86	4-4	0.55
4-5	0.13	4-6	0.46
4-7	0.13	4-8	0.033
4-9	0.021	4-11	0.22
4-12	0.065	4-13	0.30
4-15	0.031	4-16	0.0071
4-17	0.0031	4-18	0.0020
4-19	0.0029	4-20	0.0017
4-21	0.0045	4-22	0.0029
4-23	0.0038	4-24	0.0025
4-25	0.0019	4-26	0.0015
4-27	0.0029	4-28	0.0027
4-29	0.0045	4-30	0.0029
4-31	0.0021	4-32	0.0029
4-33	0.0020	4-34	0.0039
4-35	0.0043	4-36	0.0037
4-37	0.0019	4-38	0.0033
4-39	0.0041	4-40	0.0043
4-41	0.0023	4-42	0.0023
4-43	0.0028	4-44	0.0024
4-45	0.0034	4-46	0.0050
4-47	0.0023	4-48	0.0030
4-49	0.0057	4-50	0.0031

The NMR and MS data of the Example compounds shown in the above-mentioned Table 1 to Table 4 are described in the following.

Example 1-1

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.75(2H, t, J=4.7Hz), 4.36(2H,

s), 4.60(2H, t, J=4.8Hz), 4.98(1H, brs), 7.37-7.39(1H, m), 7.45(1H, dd, J=1.4, 7.6Hz), 7.57(1H, dd, J=1.5, 8.0Hz), 7.81(1H, dd, J=2.1, 8.9Hz), 8.02(1H, d, J=8.8Hz), 8.15(1H, d, J=1.8Hz), 8.86(1H, s), 15.18(1H, brs)

MS (ESI): M+ 392

Example 1-2

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.78 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.64 (2H, m), 5.00 (1H, m), 7.39 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.81 (1H, s), 14.80 (1H, s)

MS (ESI): M+409

Example 1-3

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.85(3H, s), 3.41(2H, m), 4.37(2H, s), 4.63(2H, t, J=5.6Hz), 7.25-7.29(1H, m), 7.39(1H, dd, J=7.8, 7.8Hz), 7.47(1H, dd, J=1.5, 7.7Hz), 7.58(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 7.84(1H, dd, J=2.0, 8.9Hz), 8.00(1H, d, J=8.9Hz), 8.15(1H, d, J=1.8Hz), 8.91(1H, s)

MS (ESI): M+ 469

Example 1-4

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.38 (2H, s), 4.46 (2H, t, J= 5.9 Hz), 4.90 (2H, t, J= 5.9 Hz), 6.84 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.37-7.47 (3H, m), 7.59 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.66 (1H, s), 14.99 (1H, s)

MS (ESI): M+441

Example 1-5

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.87 (3H, s), 3.12 (3H, s), 4.35 (2H, s), 5.59 (2H, s), 7.38-7.45 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.71-7.76 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.94 (1H, s)

MS (ESI): M+432

Example 1-6

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.64 (3H, d, J= 4.4), 4.35 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.35-7.47 (2H, m), 7.56-7.65 (2H, m), 7.80 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.32 (1H, q, J= 4.4 Hz), 9.00 (1H, s)

MS (ESI): M+418

Example 1-7

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.36 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.35-7.45 (2H, m), 7.54-7.65 (3H, m), 7.83-7.88 (2H, m), 8.13 (1H, s), 9.01 (1H, s)

MS (ESI): M+404

Example 1-8

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.57 (6H, d, J= 6.5 Hz), 4.37 (2H, s), 5.24 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J= 7.7, 7.7 Hz) 7 46 (1H, dd, J= 1.6, 7.7 Hz), 7.58 (1H, dd, J= 1.6, 7.7 Hz), 7.!5 (1H, dd, J= 2.1, 8.9 Hz), 8.15-8.18 (2H, m), 8.86 (1H, s)

MS (ESI): M+389

Example 1-9

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.35 (2H, s), 5.98 (2H, s), 7.37-7.44 (4H, m), 7.57 (1H, m), 7.83 (1H, m), 8.10-8.12 (2H, m), 8.99 (1H, s)

MS (ESI): M+440

Example 1-10

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.85 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.74 (2H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.14 (1H, s), 9.00 (1H, s)

MS (ESI): M+419

Example 1-11

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.74 (2H, dt, J= 4.8, 5.6 Hz), 4.59 (2H, t, J= 4.9 Hz), 4.66 (2H, s), 4.98 (1H, t, J= 5.6 Hz), 7.48-7.53 (4H, m), 7.85-8.08 (5H, m), 8.18 (1H, m), 8.83 (1H, s), 15.24 (1H, brs)

MS (ESI): M+373

Example 1-12

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.70 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.38 (2H, m), 4.96 (1H, br), 7.32-7.41 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J= 1.8, 7.3 Hz), 7.61 (1H, dd, J= 2.2, 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.00 (1H, d, J= 2.2 Hz), 8.55 (1H, s)

MS (ESI): M+405

Example 1-13

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.67 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.73 (2H, m), 6.97 (1H, br), 7.38-7.48 (3H, m), 7.58 (1H, m), 7.87 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.93 (1H, s)

MS (ESI): M+418

Example 1-14

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.30 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.62 (2H, s), 7.37 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.90 (1H, s)

MS (ESI): M+403

Example 1-15

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.31 (2H, s), 5.84 (2H, s), 7.26-7.41 (7H, m), 7.55 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.83 (1H, m), 8.13 (1H, m), 9.23 (1H, s), 15.18 (1H, brs)

MS (ESI): M+437

Example 1-16

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.12 (2H, t, J= 7.3 Hz), 4.38 (2H, s), 4.78 (2H, t, J= 7.3 Hz), 7.20-7.28 (5H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.58 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.09 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.07 (1H, brs)

MS (ESI): M+451

Example 1-17

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.13 (2H, tt, J= 7.3, 7.6 Hz), 2.70 (1H, t, J= 7.6 Hz), 4.36 (2H, s), 4.58 (2H, t, J= 7.3 Hz), 7.15-7.24 (5H, m), 7.38-7.44 (3H, m), 7.57 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.96 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.98 (1H, s), 15.14 (1H, brs)

MS (ESI): M+465

Example 1-18

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.89 (6H, d, J= 6.7 Hz), 2.16 (1H, tq, J= 6.7, 7.6 Hz), 4.37 (2H, s), 4.39 (2H, d, J= 7.6 Hz), 7.38-7.47 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J= 2.0, 8.9 Hz), 8.02 (1H, d, J= 8.9Hz), 8.14 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.97 (1H, s), 15.15 (1H, brs)

MS (ESI): M+403

Example 1-19

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.61-1.64(2H, m), 1.76-1.84(2H, m), 2.60(2H, t, J=7.5Hz), 4.36(2H, s), 4.56(2H, t, J=7.2Hz), 7.15-7.17(3H, m), 7.22-7.24(2H, m), 7.38-7.40(1H, m), 7.44(1H, m), 7.56-7.59(1H, m), 7.82(1H, d, J=2Hz), 7.96(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, d, J=1.8Hz), 9.01(1H, s), 15.15(1H, brs)

MS (ESI): M+ 514

Example 1-20

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 4.28(2H, s), 5.73(2H, s), 7.02(1H, d, J=7.6Hz), 7.27-7.43(11H, m), 7.55(1H, d, J=7.6Hz), 7.60-7.62(1H, m), 8.08(1H, d, J=1.6Hz), 8.92(1H, s), 14.97(1H, brs)

MS (ESI): M+ 502

Example 1-21

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.45-1.49(2H, m), 1.81-1.85(2H, m), 3.42(2H, t, J=6.3Hz), 4.36(2H, s), 4.56(2H, t, J=7.4Hz), 7.38(1H, dd, J=7.7, 7.8Hz), 7.44-7.46(1H, m), 7.57(1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.83(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.0(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, d, J=1.8Hz), 9.01(1H, s), 15.18(1H, brs)

MS (ESI): M+ 420

Example 1-22

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.32(2H, s), 6.16(2H, s), 7.32-7.42(4H, m), 7.51-7.55(2H, m), 7.77-7.89(3H, m), 8.06-8.12(2H, m), 9.31(1H, s), 15.02(1H, brs)

MS (ESI): M+ 494

Example 1-23

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.31(2H, s), 5.83(2H, s), 7.19-7.21(1H, m), 7.33-7.43(2H, m), 7.54-7.59(2H, m), 7.68-7.79(3H, m), 8.12(1H, s), 9.25(1H, s), 15.05(1H, brs)

MS (ESI): M+ 508

Example 1-24

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.18(6H, s), 2.64(2H, br),

4.36(2H, s), 4.63(2H, br), 7.38-7.40(1H, m), 7.45(1H, d, J=1.3Hz), 7.56-7.58(1H, m), 7.84(1H, m), 8.00(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, d, J=1.7Hz), 8.90(1H, s), 15.15(1H, brs)

MS (ESI): M+ 419

Example 1-25

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.93-1.98(2H, m), 3.45(2H, t, J=5.6Hz), 4.36(2H, s), 4.59(2H, t, J=7.0Hz), 4.68(1H, br), 7.37(1H, dd, J=7.7, 7.8Hz), 7.44-7.468(1H, m), 7.57(1H, d, J=7.8Hz), 7.83-7.99(1H, m), 8.00(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, s), 8.96(1H, s), 15.16(1H, brs)

MS (ESI): M+ 406

Example 1-26

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.21(3H, s), 3.70(2H, t, J=4.8Hz), 4.36(2H, s), 4.75(2H, t, J=4.8Hz), 7.38(1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 7.44-7.47(1H, m), 7.58(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.83(1H, dd, J=2.1, 8.9Hz), 8.04(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, d, J=2.0Hz), 8.89(1H, s), 15.14(1H, brs)

MS (ESI): M+ 406

Example 1-27

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.36(2H, s), 5.68(2H, q, J=8.7Hz), 7.38(1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 7.46(1H, dd, J=1.7, 7.7Hz), 7.89(1H, dd, J=2.1, 8.9Hz), 8.13-8.16(2H, m), 9.11(1H, s), 14.71(1H, brs)

MS (ESI): M+ 430

Example 1-28

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.34(2H, s), 4.78(2H, s), 7.34-7.44(2H, m), 7.55-7.57(1H, m), 7.69(1H, d, J=8.7Hz), 7.76(1H, d, J=9.0Hz), 8.09(1H, s), 8.85(1H, s), 15.37(1H, brs)

MS (ESI): M+ 406

Example 1-29

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.04(3H, s), 3.27-3.38(2H, m), 4.37(2H, s), 4.78(2H, t, J=6.8Hz), 7.37-7.39(1H, m), 7.45-7.47(1H, m), 7.58-7.61(1H, m), 7.85-7.87(1H, m), 8.03-8.05(1H,

m), 8.15(1H, s), 8.73(1H, s), 8.81(1H, s)

MS (ESI): M+ 473

Example 1-30

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.20(3H, d, J=6.2Hz), 3.96(1H, br), 4.15-4.23(1H, m), 4.36(2H, s), 4.65-4.69(1H, m), 5.02(1H, br), 7.37(1H, dd, J=7.7, 8.0Hz), 7.45(1H, d, J=6.6Hz), 7.57(1H, d, J=8.1Hz), 7.81(1H, d, J=8.8Hz), 8.03(1H, d, J=9.1Hz), 8.13(1H, s), 8.84(1H, s)

MS (ESI): M+ 406

Example 1-31

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.00 (1H, br), 7.27-7.40 (4H, m), 7.86 (1H, m), 8.02 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.86 (1H, s), 15.29 (1H, s)

MS (ESI): M+357

Example 1-32

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.10(3H, s), 2.95(2H, t, J=6.6Hz), 4.37(2H, s), 4.76(2H, t, J=6.6Hz), 7.38(1H, dd, J=7.7, 7.8Hz), 7.45-7.47(1H, m), 7.58(1H, dd, J=1.5, 7.9Hz), 7.90(1H, dd, J=2.0, 8.9Hz), 8.00(1H, d, J=8.9Hz), 8.15(1H, d, J=1.8Hz), 9.02(1H, s), 15.12(1H, brs)

MS (ESI): M+ 422

Example 1-33

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.75(2H, s), 4.33(2H, s), 4.60(2H, t, J=4.8Hz), 4.98(1H, br), 7.30-7.33(1H, m), 7.39-7.42(2H, m), 7.80(1H, dd, J=1.7, 8.9Hz), 8.02(1H, d, J=8.9Hz), 8.09(1H, s), 8.85(1H, s), 15,14(1H, brs)

MS (ESI): M+ 375

Example 1-34

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.33-1.44(4H, m), 1.75-1.81(2H, m), 3.36-3.38(2H, m), 4.54(2H, t, J=7.2Hz), 7.38(1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 7.46(1H, d, J=6.1Hz), 7.57(1H, d, J=7.8Hz), 7.83(1H, d, J=8.7Hz), 8.00(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, s), 9.01(1H, s), 15.19(1H, brs)

MS (ESI): M+ 434

Example 1-35

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.33-2.45(4H, br), 2.64(2H, t, J=6.2Hz), 3.52(2H, t, J=4.4Hz), 4.27(2H, s), 4.40(2H, br), 7.34-7.42(2H, m), 7.55-7.60(2H, m), 7.71(1H, d, J=8.6Hz), 8.04(1H, s), 8.57(1H, s)

MS (ESI): M+ 461

Example 1-36

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.08(3H, s), 4.37(2H, s), 7.37(1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 7.44-7.46(1H, m), 7.57(1H, dd, J=1.7, 7.8Hz), 7.84-7.87(1H, m), 7.92(1H, d, J=8.8Hz), 8.12(1H, s), 9.01(1H, s), 15.20(1H, brs)

MS (ESI): M+ 362

Example 1-37

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.41(3H, t, J=7.1Hz), 4.36(2H, s), 4.58(2H, q, J=7.1Hz), 7.38(1H, dd, J=7.8, 7.7Hz), 7.44-7.46(1H, m), 7.57(1H, dd, J=1.5, 7.9Hz), 7.83(1H, dd, J=2.1, 8.8Hz), 8.01(1H, d, J=8.8Hz), 8.14(1H, s), 9.02(1H, s), 15.18(1H, brs)

MS (ESI): M+ 376

Example 1-38

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.90(3H, t, J=7.3Hz), 1.77-1.85(2H, m), 4.36(2H, s), 4.51(2H, t, J=7.3Hz), 7.38(1H, dd, J=7.8, 7.6Hz), 7.44-7.46(1H, m), 7.58(1H, dd, J=1.7, 7.8Hz), 7.83(1H, dd, J=2.1, 8.8Hz), 8.02(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, d, J=2.0Hz), 9.02(1H, s), 15.18(1H, brs)

MS (ESI): M+ 390

Example 1-39

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.90(3H, t, J=7.3Hz), 1.30-1.37(2H, m), 1.74-1.79(2H, m), 4.36(2H, s), 4.54(2H, t, J=7.3Hz), 7.38(1H, dd, J=7.6, 7.8Hz), 7.46(1H, dd, J=1.7, 7.6Hz), 7.58(1H, dd, J=1.7, 7.8Hz), 7.83(1H, dd, J=2.1, 8.9Hz), 8.00(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, d, J=2.0Hz), 9.01(1H, s),

15.18(1H, brs)

MS (ESI): M+ 404

Example 1-40

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.27-1.29(2H, m), 1.47-1.50(2H, m), 1.59-1.66(4H, m), 2.31-2.40(1H, m), 4.36(2H, s), 4.51(2H, d, J=7.6Hz), 7.38-7.47(2H, m), 7.57(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 7.82(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.05(1H, d, J=8.9Hz), 8.14(1H, d, J=1.8Hz), 9.028(1H, s), 15.16(1H, brs)

MS (ESI): M+ 430

Example 1-41

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.11(3H, s), 3.77(2H, t), 4,37(2H, s), 4.99(2H, t), 7.35-7.41(1H, m), 7.47(1H, d), 7.58(1H, d, J=7.8Hz), 7.83-7.92(2H, m), 8.16(1H, s), 9.05(1H, s)

MS (ESI): M+ 454

Example 1-42

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.10(4H, br), 1.54-1.65(4H, br), 1.83(1H, br), 4.36(2H, s), 4.40(2H, d, J=7.4Hz), 7.38(1H, dd, J=7.7, 7.8Hz), 7.45-7.48(1H, m), 7.58(1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 7.81-7.84(1H, m), 8.02(1H, d, J=8.9Hz), 8.13(1H, s), 8.93(1H, s), 15.17(1H, brs)

MS (ESI): M+ 444

Example 1-43

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.37(2H, s), 4.49-4.56(1H, m), 4.77-4.82(1H, m), 4.91-4.97(1H, m), 5.81(1H, d, J=4.7Hz), 7.30-760(8H, m), 7.81(1H, d, J=11.0Hz), 8.08(1H, d, J=8.9Hz), 8.17(1H, d), 8.93(1H, s), 15.19(1H, brs)

MS (ESI): M+ 468

Example 1-44

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.37(2H, s), 4.72-4.76(1H, m), 4.92(2H, t, J=4.6Hz), 4.98-5.01(1H, m), 7.38(1H, dd, J=7.8, 8.1Hz), 7.44-7.46(1H, m), 7.58(1H, dd, J=1.6, 7.9Hz), 7.84(1H, dd, J=2.1, 9.0Hz), 8.03(1H, d, J=9.3Hz), 8.15(1H, d, J=1.8Hz),

8.78(1H, s), 8.98(1H, s)

MS (ESI): M+ 394

Example 1-45

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.21(2H, br), 4.27(2H, s), 4.65(2H, br), 7.20-7.28(2H, m), 7.33-7.41(2H, m), 7.54-7.70(5H, m), 7.77(1H, d, J=8.7Hz), 8.05(1H, s), 8.50(1H, s), 8.52(1H, s)

MS (ESI): M+ 453

Example 1-46

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.93(2H, t), 4.35(2H, s), 4.48(2H, s), 7.38(1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 7.45(1H, d, J=6.2Hz), 7.57(1H, d, J=7.7Hz), 7.82(1H, d), 8.02(1H, d, J=9.1Hz), 8.13(1H, s), 8.92(1H, s)

MS (ESI): M+ 391

Example 1-47

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.13(6H, s), 4.35(2H, s), 4.50(2H, s), 4.90(1H, brs), 7.35-7.46(2H, m), 7.57(1H, d, J=7.7Hz), 7.78(1H, d, J=7.1Hz), 8.10(1H, s), 8.19(1H, d, J=9.0Hz), 8.88(1H, s), 15.22(1H, brs)

MS (ESI): M+ 420

Example 1-48

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.68(3H, s), 3.46(2H, br), 4.36(2H, s), 4.56(2H, br), 7.38-7.60(3H, m), 7.81-8.13(4H, m), 8.80(1H, s)

MS (ESI): M+ 433

Example 1-49

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.00(3H, t, J=7.0Hz), 3.41(2H, br), 3.82(2H, q), 4.36(2H, s), 4.57(2H, br), 7.24(1H, m), 7.38(1H, m), 7.46(1H, m), 7.58(1H, m), 7.83(1H, m), 8.03(1H, m), 8.13(1H, s), 8.82(1H, s)

MS (ESI): M+ 463

Example 1-50

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.75(2H, m), 4.26(2H, s),

4.61(2H, t, J=4.8Hz), 5.00(1H, br), 7.17-7.36(3H, m), 7.83(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.03(1H, d, J=8.9Hz), 8.21(1H, s), 8.87(1H, s), 15.22(1H, brs)

MS (ESI): M+ 360

Example 1-51

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.75(2H, m), 4.28(2H, s), 4.61(2H, t, J=4.8Hz), 5.00(1H, br), 7.24-7.28(1H, m), 7.44-7.55(2H, m), 7.80(1H, dd, J=2.1, 8.8Hz), 8.02(1H, d, J=8.9Hz), 8.13(1H, d, J=1.9Hz), 8.86(1H, s), 15.22(1H, s)

MS (ESI): M+ 376

Example 1-52

^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 4.05(2H, s), 4.40(2H, q, J=7.1Hz), 5.35(2H, s), 7.13-7.28(8H, m), 7.33-7.35(2H, m), 8.41(1H, d, J=2.0Hz), 8.58(1H, s)

MS (ESI): M+ 398

Example 1-53

^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 4.10(2H, s), 5.48(2H, s), 7.13-7.50(12H, m), 8.41(1H, d, J=1.9Hz), 8.87(1H, s), 14.96(1H, brs)

MS (ESI): M+ 370

Example 1-54

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.16(2H, s), 5.44(2H, s), 7.19-7.34(5H, m), 7.74(1H, d, J=8.8Hz), 7.83(1H, dd, J=2.0, 8.9Hz), 8.22(1H, d, J=1.9Hz), 9.08(1H, s), 13.58(1H, brs), 15.13(1H, brs)

MS (ESI): M+ 338

Example 1-55

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.89(3H, t, J=7.3Hz), 1.25-1.35(5H, m), 1.66-1.76(2H, m), 4.09(2H, s), 4.21(2H, q, J=7.1Hz), 4.34(2H, t, J=7.2Hz), 7.20-7.33(5H, m), 7.66(1H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 7.74(1H, d, J=8.7Hz), 8.06(1H, d, J=1.9Hz), 8.64(1H, s)

MS (ESI): M+ 364

Example 1-56

^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0.99(3H, t, J=7.3Hz), 1.43(2H, m), 1.84-1.94(2H, m), 4.15(2H, s), 4.28(2H, t, J=7.4Hz), 7.20-7.34(5H, m), 7.52(1H, d, J=8.8Hz), 7.65(1H, dd, J=2.1, 8.8Hz), 8.42(1H, d, J=1.9Hz), 8.72(1H, s), 15.04(1H, brs)

MS (ESI): M+ 336

Example 1-57

^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 3.85(3H, s), 4.11(2H, s), 4.39(2H, q, J=7.2Hz), 7.17-7.35(6H, m), 7.51(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 8.42(1H, d, J=1.8Hz), 8.45(1H, s)

MS (ESI): M+ 322

Example 1-58

^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 3.99(3H, s), 4.16(2H, s), 7.19-7.33(5H, m), 7.52(1H, d, J=8.7Hz), 7.68(1H, dd, J=2.0, 8.7Hz), 8.41(1H, s), 8.72(1H, s)

MS (ESI): M+ 294

Example 1-59

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.08-2.15(2H, m), 2.69(2H, t, J=7.8Hz), 4.16(2H, s), 4.57(2H, t, J=7.3Hz), 7.15-7.31(10H, m), 7.81(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.92(1H, d, J=8.8Hz), 8.20(1H, d, J=1.9Hz), 8.96(1H, s), 15.21(1H, brs)

MS (ESI): M+ 398

Example 1-60

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.11(2H, t, J=7.3Hz), 4.18(2H, s), 4.77(2H, t, J=7.4Hz), 7.19-7.35(10H, m), 7.86(1H, d, J=8.7Hz), 8.06(1H, d, J=8.8Hz), 8.22(1H, s), 8.76(1H, s), 15.14(1H, brs)

MS (ESI): M+ 384

Example 1-61

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.99-2.03(2H, m), 2.37(2H, t, J=7.1Hz), 4.17(2H, s), 4.54(2H, t, J=7.3Hz), 7.21-7.34(5H, m), 7.87(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.05(1H, d, J=8.8Hz), 8.21(1H, d, J=1.9Hz), 8.98(1H, s), 12.01(1H, brs), 15.28(1H, brs)

MS (ESI): M+ 366

Example 1-62

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.15(2H, s), 5.48(2H, s), 7.06-7.10(1H, m), 7.20-7.22(1H, m), 7.28-7.34(6H, m), 7.56-7.58(2H, m), 7.74(1H, d, J=8.8Hz), 7.848.9Hz), 8.23(1H, s), 9.10(1H, s), 10.63(1H, brs), 15.18(1H, brs)

MS (ESI): M+ 413

Example 1-63

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.72 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.35 (2H, m), 5.23 (1H, br), 7.32-7.41 (2H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 7.72 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.63 (1H, s)

MS (ESI): M+391

Example 1-64

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.72 (2H, m), 4.23 (2H, s), 4.35 (2H, m), 5.24 (1H, br), 7.25-7.40 (3H, m), 7.57 (1H, m), 7.72 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.63 (1H, s)

MS (ESI): M+375

Example 1-65

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.12 (2H, t, J= 7.3 Hz), 4.31 (2H, s), 4.78 (2H, t, J= 7.3 Hz), 7.20-7.36 (7H, m), 7.46-7.48 (2H, m), 7.86 (1H, m), 8.09 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.08 (1H, brs)

MS (ESI): M+417

Example 1-66

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.79 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.65 (2H, m), 5.04 (1H, m), 7.31-7.47 (3H, m), 7.88 (1H, m), 8.07 (1H,m), 8.19 (1H, m), 8.90 (1H, s), 15.25 (1H, s)

MS (ESI): M+375

Example 1-67

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.74 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.62 (2H, m), 5.00 (1H, br), 7.62 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.02-8.13 (2H, m), 8.23 (1H, m), 8.32 (1H, m), 8.87 (1H, s)

MS (ESI): M+368

Example 1-68

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.09 (3H, s), 4.35 (2H, s), 5.75 (2H, s), 7.37 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.83 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.12 (1H, m), 9.10 (1H, s)

MS (ESI): M+407

Example 1-69

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.20 (3H, s), 4.36 (2H, s), 6.22 (2H, s), 7.36-7.47 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.86 (1H, m), 8.12-8.15 (2H, m), 9.04 (1H, s)

MS (ESI): M+439

Example 1-70

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.22 (9H, s), 4.36 (2H, s), 5.99 (2H, s), 7.35-7.46 (3H, m), 7.58 (1H, m), 7.84 (1H, m), 8.08-8.11 (2H, m), 8.95 (1H, s), 14.75 (1H, br)

MS (ESI): M+496

Example 1-71

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.62 (3H, d, J= 4.7 Hz), 4.36 (2H, s), 6.11 (2H, s), 7.36-7.47 (2H, m), 7.54-7.60 (2H, m), 7.84 (1H, m), 8.10-8.13 (2H, m), 8.98 (1H, s), 14.79 (1H, br)

MS (ESI): M+454

Example 1-72

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.77 (6H, s), 4.37 (2H, s), 6.20 (2H, s), 7.39 (1H, dd, J= 7.8, 7.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J= 1.7, 7.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J= 1.7, 7.8 Hz), 7.89 (1H, m), 8.11-8.14 (2H, m), 9.04 (1H, s), 14.69 (1H, br)

MS (ESI): M+468

Example 1-73

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, br), 4.36 (2H, s), 4.60 (2H, m), 5.00 (1H, br), 7.39-7.49 (2H, m), 7.82 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.14 (1H, brs)

MS (ESI): M+393

Example 1-74

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.41 (1H, m), 3.51 (1H, m), 3.82 (1H, m), 4.26 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.79 (1H, m), 4.93 (1H, m), 5.19 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.97 (1H, m), 8.15 (1H, m), 8.84 (1H, s)

MS (ESI): M+421

Example 1-75

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.32 (2H, s), 5.98 (2H, s), 7.31-7.43 (5H, m), 7.80 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.12 (1H, m), 8.99 (1H, m), 14.81 (1H, brs)

MS (ESI): M+424

Example 1-76

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.62 (3H, d, J= 4.4 Hz), 4.32 (2H, s), 6.11 (2H, s), 7.30-7.43 (3H, m), 7.53 (1H, q, J= 4.4 Hz), 7.84 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.12 (1H, m), 8.98 (1H, m), 14.74 (1H, s)

MS (ESI): M+438

Example 1-77

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.77 (6H, s), 4.33 (2H, s), 6.19 (2H, s), 7.27-7.44 (3H, m), 7.89 (1H, m), 8.06-8.14 (2H, m), 9.03 (1H, s), 14.64 (1H, s)

MS (ESI): M+452

Example 1-78

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.74 (2H, dt, J= 4.8, 5.6 Hz), 4.17 (2H, s), 4.60 (2H, t, J= 4.8 Hz), 4.99 (1H, t, J= 5.6 Hz), 7.20-7.32 (5H, m), 7.82 (1H, m), 7.99 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.84 (1H, s), 15.27 (1H, s)

MS (ESI): M+323

Example 1-79

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.34 (3H, s), 3.75 (2H, br), 4.30 (2H, s), 4.61 (2H, t, J= 4.7 Hz), 5.00 (1H, br), 7.21-7.31 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J= 2.0, 8.9 Hz), 8.01 (1H, d, J= 8.9 Hz), 8.15 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.86 (1H, s), 15.23 (1H, s)

MS (ESI): M+371

Example 1-80

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.76 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.01 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.36-7.47 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.02 (1H, m), 8.14 (1H, m), 8.86 (1H, s)

MS (ESI): M+401

Example 1-81

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.26 (3H, s), 3.75 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.60 (2H, m), 4.99 (1H, m), 7.10-7.18 (4H, m), 7.80 (1H, m), 7.99 (1H, m), 8.20 (1H, m), 8.85 (1H, s), 15.29 (1H, s)

MS (ESI): M+337

Example 1-82

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.73 (2H, dt, J= 4.8, 5.2 Hz), 3.84 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.60 (2H, t, J= 4.8 Hz), 5.00 (1H, t, J= 5.2 Hz), 7.04-7.07 (2H, m), 7.30 (1H, m), 7.79 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.11 (1H, m), 8.84 (1H, s), 15.22 (1H, s)

MS (ESI): M+387

Example 1-83

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.50 (2H, s), 4.62 (2H, m), 7.60-8.15 (5H, m), 8.35 (1H, s), 8.68 (1H, m), 8.87 (1H, s), 15.25 (1H, br)

MS (ESI): M+324

Example 1-84

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.62 (2H, m), 7.57 (2H, d, J= 6.3 Hz), 7.89 (1H, dd, J= 2.1, 8.7 Hz), 8.07 (1H, d, J= 8.7 Hz), 8.32 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.62 (1H, d, J= 6.3 Hz), 8.88 (2H, s)

MS (ESI): M+324

Example 1-85

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.21 (3H, s), 3.77 (2H, m), 4.61 (2H, m), 4.66 (2H, s), 5.02 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.55

(1H, m), 7.68 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.19 (1H, m), 8.87 (1H, s)

MS (ESI): M+401

Example 1-86

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.73 (2H, m), 4.15 (2H, s), 4.58 (2H, m), 5.00 (1H, m), 7.23-7.50 (10H, m), 7.88-7.92 (2H, m), 8.83 (1H, s)

MS (ESI): M+399

Example 1-87

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.30 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.00 (1H, br), 7.26-7.38 (2H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.82 (1H, m), 8.02 (1H, m), 8.14 (1H, m), 8.86 (1H, s), 15.32 (1H, s)

MS (ESI): M+357

Example 1-88

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.74 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.60 (2H, m), 4.98 (1H, br), 7.25-7.53 (6H, m), 7.59-7.66 (3H, m), 7.87 (1H, m), 8.10 (1H, m), 8.29 (1H, m), 8.85 (1H, s), 15.30 (1H, s)

MS (ESI): M+399

Example 1-89

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.79 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.64 (2H, m), 5.03 (1H, m), 7.57-7.65 (3H, m), 7.76 (1H, m), 7.91 (1H,m), 8.06 (1H, m), 8.32 (1H, m), 8.90 (1H, s), 15.31 (1H, s)

MS (ESI): M+391

Example 1-90

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.30 (3H, t, J= 6.8 Hz), 3.74 (2H, m), 3.98 (2H, q, J= 6.8 Hz), 4.12 (2H, s), 4.60 (2H, m), 5.01 (1H, m), 6.76 (1H, m), 6.82-6.84 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.99 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.85 (1H, s)

MS (ESI): M+367

Example 1-91

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.61 (2H, m), 7.53 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m), 8.02 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.87 (1H, s)

MS (ESI): M+348

Example 1-92

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.48 (3H, m), 3.74 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.09 (1H, br), 7.19 (1H, m), 7.39 (2H, m), 7.82 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.22 (1H, s)

MS (ESI): M+403

Example 1-93

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.02 (1H, br), 7.38-7.47 (4H, m), 7.80 (1H, m), 8.03 (1H, m), 8.16 (1H, m), 8.86 (1H, s), 15.23 (1H, s)

MS (ESI): M+407

Example 1-94

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.76 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.01 (3H, m), 6.41 (3H, m), 6.93 (1H, m), 7.78 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.20 (1H, m), 8.86 (1H, s)

MS (ESI): M+338

Example 1-95

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.00 (3H, s), 3.76 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.01 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.43 (2H, m), 7.81 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.86 (1H, s), 9.87 (1H, s)

MS (ESI): M+380

Example 1-96

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.73 (2H, m), 4.18 (2H, s), 4.59 (2H, m), 4.98 (1H, br), 7.26 (1H, s), 7.29 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.24 (1H, m), 8.85 (1H, s), 15.25 (1H, s)

MS (ESI): M+401

Example 1-97

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.28 (3H, s), 3.75 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.04 (1H, br), 7.13 (1H, s), 7.29-7.36 (2H, m), 7.81 (1H, m), 8.03 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.24 (1H, s)

MS (ESI): M+371

Example 1-98

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.59 (6H, s), 3.75 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.00 (1H, m), 7.59-7.64 (3H, m), 7.73 (1H, m), 7.87 (1H, m), 8.03 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.27 (1H, s)

MS (ESI): M+430

Example 1-99

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.00 (1H, br), 7.21 (1H, m), 7.38-7.51 (2H, m), 7.83 (1H, m), 8.03 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.87 (1H, s)

MS (ESI): M+375

Example 1-100

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.76 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.61 (2H, m), 4.99 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.16 (1H, m), 8.87 (1H, s), 15.16 (1H, s)

MS (ESI): M+393

Example 1-101

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.79(2H, m), 4.01(3H, s), 4.19(2H, s), 4.64-4.65(2H, m), 5.02(1H, t, J=5.5Hz), 7.25(1H, d, J=1.6Hz), 7.31-7.35(2H, m), 7.56-7.58(1H, m), 7.82(1H, s), 8.78(1H, s), 15.38(1H, brs)

MS (ESI): M+ 422

Example 1-102

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.19 (2H, m), 1.30 (2H, m), 3.83 (1H, m), 4.37 (2H, s), 7.38 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.89 (1H, m), 8.12 (1H, m), 8.24 (1H, m), 8.73 (1H,

s), 15.05 (1H, s)

MS (ESI): M+387

Example 2-1

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.37 (2H, s), 6.88 (2H, brs), 7.35-7.47 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J= 2.1, 8.9 Hz), 8.08 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.16 (1H, d, J= 8.9 Hz), 8.86 (1H, s), 15.24 (1H, brs)

MS (ESI): M+362

Example 2-2

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.75 (3H, brs), 4.36 (2H, s), 7.35 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.10 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.61 (1H, brs)

MS (ESI): M+420

Example 2-3

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.16(3H, s), 4.36(2H, s), 7.35-7.45(2H, m), 7.58(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.76-7.85(2H, m), 8.10(1H, s), 8.96(1H, s), 12.02(1H, brs), 14.77(1H, brs)

MS (ESI): M+ 405

Example 2-4

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.32 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.38 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.86 (1H, m), 8.06-8.10 (2H, m), 8.82 (1H, s), 14.60 (1H, br)

MS (ESI): M+440

Example 2-5

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.46 (3H, s), 3.53 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.38 (1H, dd, J= 7.8, 7.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J= 2.1, 7.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J= 2.1, 7.8 Hz), 7.88 (1H, dd, J= 1.8, 8.7 Hz), 7.97 (1H, d, J= 8.7 Hz), 8.12 (1H, d, J= 1.8 Hz), 9.11 (1H, s), 15.54 (1H, brs)

MS (ESI): M+454

Example 2-6

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.96 (6H, s), 4.36 (2H, s), 7.38 (1H, dd, J= 7.8, 7.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J= 2.0, 7.8 Hz),

7.57 (1H, dd, J= 2.0, 7.8 Hz), 7.86 (1H, dd, J= 2.2, 8.8 Hz), 8.12 (1H, d, J= 2.2 Hz), 8.25 (1H, d, J= 8.8 Hz), 9.25 (1H, s), 15.14 (1H, brs)

MS (ESI): M+390

Example 2-7

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.84 (3H, d), 4.35 (2H, s), 7.19 (1H, q), 7.38 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.09-8.11 (2H, m), 8.99 (1H, m)

MS (ESI): M+376

Example 2-8

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.09 (3H, t, J= 7.1 Hz), 3.13 (2H, dq, J= 6.1, 7.1 Hz), 4.36 (2H, s), 7.19 (1H, t, J= 6.1 Hz), 7.38 (1H, dd, J= 7.7, 7.7 Hz), 7.46 (1H, dd, J= 1.7, 7.7 Hz), 7.58 (1H, dd, J= 1.7, 7.8 Hz), 7.85 (1H, dd, J= 2.1, 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.15 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.99 (1H, s), 15.14 (1H, brs)

MS (ESI): M+390

Example 3-1

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.57 (2H, m), 5.02 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.57 (2H, m), 7.76 (1H, m), 8.83 (1H, m), 15.75 (1H, s)

MS (ESI): M+421

Example 3-2

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.24 (3H, s), 3.77 (2H, dd, J= 5.2, 5.6Hz), 4.27 (2H, s), 4.61 (2H, t, J= 5.2Hz), 5.05 (1H, t, J= 5.6Hz), 7.23 (2H, m), 7.34 (1H, m), 7.76 (1H, m), 8.03 (1H, m), 8.08 (1H, m), 8.86 (1H, s), 15.23 (1H, s)

MS (ESI): M+371

Example 3-3

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.73 (5H, s), 4.21 (2H, s), 4.61 (2H, t, J= 4.8Hz), 5.01 (1H, t, J= 5.2Hz), 5.02 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.01

(1H, m), 8.19 (1H, m), 8.86 (1H, s), 15.26 (1H, s)

MS (ESI): M+387

Example 3-4

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.80 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.65 (2H, m), 5.02 (1H, m), 7.17-7.50 (4H, m), 8.03 (1H, s), 8.81 (1H, s), 15.45 (1H, s)

MS (ESI): M+405

Example 3-5

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.74 (2H, t), 4.17 (2H, s), 4.56 (2H, t), 5.02 (1H, br), 7.20(1H, m),7.31 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 8.86 (1H, s), 13.63 (1H, s)

MS (ESI): M+407

Example 3-6

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.78 (2H, t), 4.18 (2H, s), 4.44-4.49 (2H, m), 5.08 (1H, t), 7.20-7.25 (2H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.56 (1H, d), 7.82 (1H, s), 8.77 (1H, s), 11.10-11.30 (1H, br), 15.49 (1H, s)

MS (ESI): M+ 408

Example 3-7

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.68 (3H, d, J=4.4Hz), 3.74 (2H, t, J=4.8Hz), 4.04 (2H, s), 4.60 (2H, t, J=4.8Hz), 5.01 (1H, t), 5.27 (1H, q, J=5.2Hz), 6.51-6.56 (2H, m), 6.95 (1H, d), 7.07-7.09 (1H, m), 7.78 (1H, d, J=9.2Hz), 7.98 (1H, d, J=8.8Hz), 8.21 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.33 (1H, s)

MS (ESI): M+ 353

Example 3-8

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.62 (6H, s), 3.74 (2H, t), 4.24 (2H, s), 4.60 (2H, t, J=4.8Hz), 5.01 (1H, t), 6.97-7.05 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=11.2Hz), 7.97 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.29 (1H, s)

MS (ESI): M+ 367

Example 3-9

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 4.35 (2H, s), 7.11 (1H, d,

J=8.8Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.69-7.74 (6H, m), 8.19 (1H, s), 8.68 (1H, s), 14.99 (1H, s)

MS (ESI): M+ 424

Example 3-10

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.84-3.95 (4H, m), 4.36 (2H, s), 5.11-5.19 (3H, m), 7.38 (1H, m), 7.45 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.82 (1H, d, J=9.2Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.90 (1H, s), 15.21 (1H, s)

MS (ESI): M+ 422

Example 3-11

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.76 (2H, t), 4.05 (2H, s), 4.59 (2H, t), 5.00 (1H, t), 6.61 (1H, d), 6.64 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=8.0Hz), 7.09-7.11 (1H, m), 7.81 (1H, d, J=8.8Hz), 8.00 (1H, d, J=8.8Hz), 8.21 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.30 (1H, s), 15.30 (1H, s)

MS (ESI): M+ 340

Example 3-12

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.80-1.90 (2H, m), 2.45-2.50 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 4.36 (2H, s), 5.11-5.16 (1H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.81 (1H, d, J=8.8Hz), 7.93 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.68 (1H, s), 15.16 (1H, s)

MS (ESI): M+ 402

Example 3-13

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.70-1.90 (4H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 4.37 (2H, s), 5.20-5.30 (1H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.86 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.75 (1H, s), 15.16 (1H, s)

MS (ESI): M+ 416

Example 3-14

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.70-3.80 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.81 (2H, t), 4.90 (1H, t), 7.35-7.43 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.69 (1H, s),15.16 (1H, s)

MS (ESI): M+ 422

Example 3-15

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.88 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.70-3.80 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.61 (2H, t), 4.99 (1H, t), 7.20-7.23 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.37-7.38 (2H, dx2), 7.86 (1H, d), 8.02 (1H, d, J=8.8Hz), 8.26 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.30 (1H, s)

MS (ESI): M+ 395

Example 3-16

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.71 (6H, s), 3.70-3.76 (2H, m), 4.58 (2H, s), 4.60 (2H, t, J=5.2Hz), 5.02 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.51 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.80 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.01 (1H, d, J=8.8Hz), 8.11 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.25 (1H, s)

MS (ESI): M+ 431

Example 3-17

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.73-3.75 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.61 (2H, t), 5.00 (1H, t, J=5.6Hz), 7.31 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.84 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.22 (1H, s)

MS (ESI): M+ 394

Example 3-18

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.70-3.80 (2H, m), 4.56 (2H, s), 4.60 (2H, t), 5.00 (1H, t), 7.38-7.43 (2H, m), 7.52-7.54 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.87 (1H, d, J=7.8Hz), 7.98 (1H, d, J=8.9Hz), 8.11 (1H, s), 8.84 (1H, s), 12.60-13.00 (1H, br), 15.29 (1H, s)

MS (ESI): M+ 368

Example 3-19

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.74-3.77 (2H, m), 4.58 (2H, s), 4.61 (2H, t), 5.02 (1H, t, J=5.6Hz), 7.29 (1H, d), 7.46 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.81 (1H, d), 7.87 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.27 (1H, s)

MS (ESI): M+ 417

Example 3-20

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.37 (3H, t, J=6.9Hz), 3.70-3.80 (2H, m), 4.22 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=6.9Hz), 4.65 (2H, t), 5.00 (1H, t), 7.30-7.34 (3H, m), 7.60 (1H, d), 7.92 (1H, s), 8.80 (1H, s), 15.44 (1H, s)

MS (ESI): M+ 436

Example 3-21

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.76 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.63 (2H, t, J=5.1Hz), 5.02 (1H, t, J=5.6Hz), 7.20 (1H, d, J=6.3Hz), 7.35-7.39 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=6.3Hz), 8.00 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.89 (1H, s), 15.87 (1H, s)

MS (ESI): M+ 426

Example 3-22

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.80 (2H, t, J=5.3Hz), 4.48 (2H, s), 4.75 (2H, t, J=4.6Hz), 5.06 (1H, t, J=5.6Hz), 7.24 (1H, d, J=6.3Hz), 7.39-7.42 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=6.7Hz), 7.95 (1H, s), 8.40 (1H, s), 9.00 (1H, s), 14.62 (1H, s)

MS (ESI): M+ 460

Example 3-23

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.53 (3H, d, J=6.4Hz), 3.76-3.83 (2H, m), 4.26 (2H, s), 5.19-5.23 (2H, m), 7.20-7.22 (1H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.86 (1H, d), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 8.24 (1H, s), 8.88 (1H, s)

MS (ESI): M+ 390

Example 3-24

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.53 (3H, d, J=6.8Hz), 3.76-3.82 (2H, m), 4.26 (2H, s), 5.19-5.23 (2H, m), 7.22-7.24 (1H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.86 (1H, d), 8.17 (1H, d, J=9.2Hz), 8.24 (1H, s), 8.88 (1H, s)

MS (ESI): M+ 390

Example 3-25

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.40-3.50 (2H, m), 4.34 (2H, s),

4.57 (2H, t), 4.89 (1H, t), 7.24-7.27 (1H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.00 (1H, s), 14.30-14.40 (1H, br)

MS (ESI): M+ 444

Example 3-26

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.84-3.96 (4H, m), 4.26 (2H, s), 5.13-5.18 (3H, m), 7.19-7.21 (1H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=9.2Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, s), 8.90 (1H, s), 15.24 (1H, s)

MS (ESI): M+ 406

Example 3-27

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.77 (2H, t, J=5.2Hz), 4.53 (2H, s), 4.68 (2H, t, J=4.8Hz), 5.01 (1H, t, J=5.6Hz), 7.32 (1H, d, J=6.0Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=6.4Hz), 8.07 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.96 (1H, s), 14.61 (1H, s)

MS (ESI): M+ 417

Example 3-28

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.97 (3H, t, J=7.2Hz), 2.58 (3H, s), 2.84 (2H, q, J=7.2Hz), 3.77 (2H, t), 4.21 (2H, s), 4.60 (2H, t), 5.00 (1H, t), 7.00-7.02 (1H, m), 7.12 (1H, d), 7.20-7.24 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 7.98 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.31 (1H, s)

MS (ESI): M+381

Example 3-29

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.78 (3H, t, J=7.2Hz), 1.42 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=6.8Hz), 3.74 (2H, t), 4.23 (2H, s), 4.60 (2H, t, J=4.8Hz), 5.02 (1H, t, J=5.6Hz), 7.00-7.03 (1H, m), 7.09 (1H, d), 7.20-7.21 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=9.2Hz), 7.99 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.30 (1H, s)

MS (ESI): M+395

Example 3-30

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.52 (3H, s), 3.77 (2H, t,

J=4.8Hz), 4.01 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.61 (2H, t), 4.90-5.10 (1H, br), 7.03-7.09 (2H, m), 7.20-7.26 (7H, m), 7.76 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.30 (1H, s)

MS (ESI): M+443

Example 3-31

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.75 (2H, m), 4.13-4.18 (1H, m), 4.44-4.48 (1H, m), 4.61 (2H, t), 5.02 (1H, t, J=5.6Hz), 7.33-7.37 (3H, m), 7.52 (1H d, J=9.2Hz), 7.81 (1H, d), 8.01 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.27 (1H, s)

MS (ESI): M+431

Example 3-32

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.01 (6H, d), 2.52 (3H, s), 3.12-3.19 (1H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.60 (2H, t), 5.02 (1H, t), 7.00-7.02 (1H, m), 7.11 (1H, d), 7.19-7.22 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=8.8Hz), 7.98 (1H, d, J=9.2Hz), 8.18 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.31 (1H, s)

MS (ESI): M+395

Example 3-33

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.86 (9H, s), 4.26 (2H, s), 7.22-7.24 (1H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=9.2Hz), 8.28 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=8.8Hz), 8.98 (1H, s), 15.16 (1H, s)

MS (ESI): M+388

Example 3-34

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.71 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.81 (2H, t), 4.89 (1H, t), 7.19-7.24 (1H, m), 7.40-7.52 (3H, m), 7.77 (1H, s), 8.68 (1H, s), 15.17 (1H, s)

MS (ESI): M+406

Example 3-35

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.09 (2H, s), 4.83 (2H, t), 5.33 (1H, t), 5.81 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.15-7.24 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.57 (1H, s), 8.77

(1H, s), 15.37 (1H, s)

MS (ESI): M+391

Example 3-36

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.79 (2H, t), 4.60 (2H, s), 4.68 (2H, t), 5.05 (1H, t), 7.11 (1H, d, J=6.0Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=6.8Hz), 8.02 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.95 (1H, s), 13.60-14.00 (1H, br), 14.88 (1H, s)

MS (ESI): M+436

Example 3-37

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.70-3.72 (2H, m), 4.98 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.81 (2H, t), 4.89 (1H, t), 7.20-7.26 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.62-7.67 (2H, m), 8.68 (1H, s), 15.10 (1H, s)

MS (ESI): M+424

Example 3-38

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.67 (6H, s), 3.39 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.72 (1H, t), 4.97 (2H, t), 7.20-7.22 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.84 (1H, s), 15.10 (1H, s)

MS (ESI): M+419

Example 3-39

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.10 (3H, s), 4.50-4.60 (2H, m), 4.23 (2H, s), 4.65 (2H, t), 5.00 (1H, t), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.20 (1H, s), 15.00 (1H, s)

MS (ESI): M+433

Example 3-40

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.74-3.75 (2H, m), 4.55 (2H, s), 4.65 (2H, t), 5.00 (1H, t), 7.17 (1H, d, J=6.3Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=6.6Hz), 7.73 (1H, d, J=9.3Hz), 8.34 (1H, d, J=9.3Hz), 8.97 (1H, s), 14.62 (1H, s)

MS (ESI): M+417

Example 3-41

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.45 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.74-3.76 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.03 (1H, t,

J=5.6Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.30-7.39 (3H, m), 7.76 (1H, d), 8.01 (1H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.23 (1H, s)

MS (ESI): M+ 395

Example 3-42

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.88 (6H, t, J=7.2Hz), 2.91 (4H, q, J=6.8Hz), 3.75 (2H, m), 4.23 (2H, s), 4.60 (2H, t), 5.02 (1H, t, J=5.6Hz), 7.00-7.06 (1H, m), 7.14-7.25 (3H, m), 7.77 (1H, d), 7.98 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.32 (1H, s)

MS (ESI): M+ 395

Example 3-43

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.78 (6H, s), 3.99 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.23 (2H, s), 5.52 (1H, br), 7.20-7.22 (1H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=9.2Hz), 8.27 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=9.2Hz), 9.05 (1H, s)

MS (ESI): M+ 404

Example 3-44

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.36 (3H, t, J=6.9Hz), 3.70-3.80 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.24 (2H, q, J=7.0Hz), 4.62 (2H, t), 5.00 (1H, t), 7.16-7.27 (3H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.80 (1H, s), 15.50 (1H, s)

MS (ESI): M+ 420

Example 3-45

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.70-3.80 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H,s), 4.19 (2H, s), 4.75 (2H, t), 4.92 (1H, t, J=5.6Hz), 7.21-7.28 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.75 (1H, s), 15.09 (1H, s)

MS (ESI): M+ 436

Example 3-46

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.62 (3H, s), 3.74 (2H, m), 4.02 (2H, s), 4.61 (2H, t), 5.01 (1H, t), 5.50-5.60 (1H, m), 6.30-6.43 (3H, m), 6.95-7.01 (1H, m), 7.82 (1H, d), 7.99 (1H,

d, J=8.8Hz), 8.21 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.33 (1H, s)

MS (ESI): M+ 353

Example 3-47

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.42 (3H, t, J=6.8Hz), 3.70-3.80 (2H, m), 4.20-4.23 (4H, m), 4.84-5.00 (3H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40-7.49 (3H, m), 7.77 (1H, s), 8.67 (1H, s)

MS (ESI): M+ 420

Example 3-48

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.78 (3H, s), 3.60-3.70 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.75-4.79 (2H, m), 5.38 (1H, t), 6.20-6.27 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.20-7.23 (1H, m), 7.39-7.49 (3H, m), 8.80 (1H, s), 15.32 (1H, s)

MS (ESI): M+ 405

Example 3-49

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.94 (3H, t, J=7.2Hz), 1.72-1.78 (2H, m), 3.77 (2H, m), 4.13-4.14 (4H, m), 4.62 (2H, t), 5.00 (1H, br), 7.12-7.18 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.44-7.46 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.49 (1H, s)

MS (ESI): M+ 434

Example 3-50

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.00 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.75-3.77 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.57 (2H, t), 5.00 (1H, t, J=5.6Hz), 7.09-7.18 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.40-7.41 (1H, m), 7.85 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.72 (1H, s), 15.67 (1H, s)

MS (ESI): M+ 446

Example 3-51

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.72 (3H, s), 3.72-3.80 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.40-4.50 (2H, m), 5.00 (1H, t), 7.12 (1H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.51 (1H, s)

MS (ESI): M+ 420

Example 3-52

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.77 (2H, m), 4.17 (2H, s),

4.72 (2H, t, J=4.8Hz), 4.97 (1H, t, J=5.6Hz), 7.08 (2H, d, J=7.6Hz), 7.09-7.25 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.43-7.49 (3H, m), 8.04 (1H, s), 7.76 (1H, s), 15.02 (1H, s)

MS (ESI): M+ 468

Example 3-53

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.24 (6H, d, J=7.2Hz), 3.75 (2H, t), 4.08 (2H, s), 4.61 (2H, t), 4.99-5.04 (2H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.43-7.45 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.52 (1H, s)

MS (ESI): M+ 434

Example 3-54

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.99 (3H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.70 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.15 (2H, s), 4.82 (2H, t), 5.50 (1H, t), 6.20 (1H, t), 7.08 (1H, s), 7.10-7.20 (1H, m), 7.40-7.51 (3H, m), 8.78 (1H, s), 15.30-15.40 (1H, br)

MS (ESI): M+ 433

Example 3-55

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.24 (3H, t, J=6.9Hz), 3.08 (2H, m), 3.71-3.80 (2H, m), 4.15 (2H, s), 4.83 (2H, t), 5.43 (1H, t), 6.21 (1H, t), 7.10 (1H, s), 7.17-7.23 (1H, m), 7.36-7.52 (3H, m), 8.78 (1H, s)

MS (ESI): M+ 419

Example 3-56

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.53 (3H, d, J=6.8Hz), 3.72 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.21 (2H, s), 5.12 (1H, t), 5.70-5.90 (1H, m), 7.20-7.21 (1H, m), 7.40-7.55 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.00-15.20 (1H, br)

MS (ESI): M+ 420

Example 3-57

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.52 (3H, d, J=6.8Hz), 3.71 (2H, t), 4.00 (3H, s), 4.23 (2H, s), 5.10 (1H, t), 5.80-5.90 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.60-7.67 (2H, m), 8.85

(1H, s), 14.90-15.10 (1H, br)

MS (ESI): M+ 438

Example 3-58

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.03 (3H, d, J=8.4Hz), 1.78-1.87 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.12 (2H, t), 4.20 (2H, s), 4.85 (2H, t), 4.92 (1H, t), 7.20 (1H, m), 7.39-7.51 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.68 (1H, s), 15.17 (1H, s)

MS (ESI): M+ 434

Example 3-59

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.35 (6H, s), 3.72-3.75 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.83-4.91 (4H, m), 7.20 (1H, m), 7.39-7.49 (3H, m), 7.74 (1H, s), 8.66 (1H, s), 15.18 (1H, s)

MS (ESI): M+ 434

Example 3-60

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.86 (3H, t, J=7.3Hz), 1.80-2.10 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.26 (2H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 5.17 (1H, t, J=5.4Hz), 7.19-7.24 (1H, m), 7.39-7.51 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.24 (1H, s)

MS (ESI): M+ 404

Example 3-61

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.36 (3H, t, J=6.9Hz), 1.52 (3H, d, J=6.6Hz), 3.78-3.80 (2H,m), 4.12 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.0Hz), 5.21-5.30 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.81 (1H, s), 15.40-15.60 (1H, br)

MS (ESI): M+ 434

Example 3-62

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.88 (6H, s), 3.70-3.80 (2H, m), 4.22 (2H, s), 4.60-4.70 (2H, m), 5.05 (1H, t), 7.20-7.31 (3H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.80 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.30-15.40 (1H, br)

MS (ESI): M+ 419

Example 3-63

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.90-1.29 (5H, m), 1.62-1.80 (6H, m), 3.75-3.78 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=10.8Hz), 4.13 (2H, s), 4.60-4.62 (2H, m), 5.02 (1H, t), 7.06-7.24 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.42-7.44 (1H, m), 8.16 (1H, s), 8.79 (1H, s)

MS (ESI): M+ 488

Example 3-64

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.85-0.89 (6H, m), 2.96-3.00 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.33-3.40 (2H, m), 4.22 (2H, s), 4.74 (1H, t), 5.09-5.10(2H, m), 7.20 (1H, m), 7.38-7.47 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.72 (1H, s), 15.08 (1H, s)

MS (ESI): M+ 447

Example 3-65

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.91 (3H, d, J=4.7Hz), 3.75-3.81 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.50-4.55 (2H, m), 5.04(1H, t, J=5.5Hz), 6.59 (1H, s), 6.60-6.68 (1H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.65 (1H, s), 15.90 (1H, s)

MS (ESI): M+ 405

Example 3-66

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.91-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.70-3.81, (2H, m), 4.30 (2H, s), 4.50-4.55 (2H, m), 5.05(1H, t), 6.87 (1H, s), 7.10-7.12 (1H, m), 7.18-7.21 (1H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.69 (1H, s), 15.65 (1H, s)

MS (ESI): M+ 445

Example 3-67

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.44 (3H, t), 1.55 (3H, d), 3.70-3.77, (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=8.8Hz), 5.14(1H, t), 5.83-5.90 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.39-7.40 (1H, m), 7.48-7.50 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.86 (1H, s),15.13 (1H, s)

MS (ESI): M+ 434

Example 3-68

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.86 (3H, t, J=7.3Hz), 1.37 (3H, t, J=6.9Hz), 1.80-2.00, (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.20-4.28 (2H, m), 5.00-5.17(2H, m), 7.14-7.30 (2H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.78 (1H, s),15.50 (1H, s)

MS (ESI): M+ 448

Example 3-69

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.09-1.27 (5H, m), 1.68-1.82 (6H, m), 3.71-3.73 (2H, m), 3.99 (2H, d, J=5.6Hz), 4.21 (2H, s), 4.80-4.85 (2H, m), 4.92(1H, t, J=5.6Hz), 7.20 (1H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.40-7.53 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.03 (1H, s),15.16 (1H, s)

MS (ESI): M+ 488

Example 3-70

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.70 (3H, d, J=6.4Hz), 1.12 (3H, d, J=6.4Hz), 2.30-2.40 (1H, m), 3.75-3.78 (1H, m), 3.95-4.00 (1H, m), 4.25 (2H, s), 4.80-4.85 (1H, m), 5.18(1H, t), 7.20-7.21 (1H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.84 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.92 (1H, s),15.21 (1H, s)

MS (ESI): M+ 418

Example 3-71

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.85 (3H, d), 0.90 (3H, d), 1.40-1.50 (1H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 3.71-3.80 (2H, m), 4.25 (2H, s), 5.15-5.20 (2H, m), 7.20-7.21 (1H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.83 (1H, s),15.20 (1H, s)

MS (ESI): M+ 432

Example 3-72

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.86 (3H, t, J=7.3Hz), 1.23 (6H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.09 (2H, s), 5.00-5.18 (3H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 7.44-7.47 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.79 (1H, s),15.54 (1H, s)

MS (ESI): M+ 462

Example 3-73

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.87 (3H, t, J=7.3Hz), 1.80-2.10 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.11 (2H, s), 5.00-5.19 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.78 (1H, s),15.44 (1H, s)

MS (ESI): M+ 434

Example 3-74

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.23 (6H, dx2), 1.51 (3H, d, J=6.6Hz), 3.77 (2H, t), 4.09 (2H, s), 4.90-5.10 (1H, m), 5.19-5.30 (2H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 7.41-7.47 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.81 (1H, s), 15.55 (1H, s)

MS (ESI): M+ 448

Example 3-75

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.00 (9H, s), 4.07-4.12 (2H, m), 4.30 (2H, s), 5.12-5.14 (2H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.87 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=9.2Hz), 8.85 (1H, s), 15.20-15.21 (1H, br)

MS (ESI): M+ 432

Example 3-76

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.70-3.81 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.24 (2H, t, J=5.0Hz), 4.60-4.62 (2H, m), 5.00-5.02 (2H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.32-7.34 (2H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.48 (1H, s)

MS (ESI): M+ 436

Example 3-77

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.90-1.92 (2H, m), 3.53-3.54 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 4.60-4.70 (3H, m), 5.02 (1H, t), 7.16-7.22 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.40-7.50 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.80 (1H, s)

MS (ESI): M+ 450

Example 3-78

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.10-3.20 (2H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.78-4.85 (3H, m), 5.30-5.40 (1H, m),

6.10-6.20 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.30-7.52 (3H, m), 8.77 (1H, s), 15.33 (1H, s)

MS (ESI): M+ 435

Example 3-79

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.89 (3H, t, J=7.4Hz), 1.90-2.00 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.22 (2H, s), 5.15 (1H, t, J=5.4Hz), 5.70-5.80 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.38-7.52 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.12 (1H, s)

MS (ESI): M+ 434

Example 3-80

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.59 (3H, d, J=7.2Hz), 2.61 (3H, s), 2.80 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.96 (1H, t, J=5.6Hz), 6.50-6.60 (1H, m), 7.19-7.23 (1H, m), 7.40-7.49 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.81 (1H, s), 15.06 (1H, s)

MS (ESI): M+ 433

Example 3-81

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.10-4.40 (4H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.20-6.30 (1H, m), 7.19-7.22 (1H, m), 7.30-7.40 (6H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.77 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.21 (1H, s), 9.03 (1H, s), 15.11 (1H, s)

MS (ESI): M+ 452

Example 3-82

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.86 (3H, t), 1.18-1.34 (2H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 3.73-3.84 (2H, m), 4.25 (2H, s), 5.13-5.17 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 8.19 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.22 (1H, s)

MS (ESI): M+ 418

Example 3-83

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, t, J=7.3Hz), 0.90-1.20 (5H, m), 2.10-2.30 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.90-4.10 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.90-5.00 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m),

7.20-7.25 (1H, m), 7.40-7.52 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=7.8Hz), 8:23 (1H, s), 8.26(1H, d), 8.92 (1H, s), 15.22 (1H, s)

MS (ESI): M+ 432

Example 3-84

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.54 (3H, d, J=6.6Hz), 3.81-3.82 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.12 (2H, s), 5.22 (1H, t, J=5.4Hz), 5.23-5.40 (1H, m), 7.15-7.26 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.82 (1H, s), 15.46 (1H, s)

MS (ESI): M- 418

Example 3-85

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.25-3.38 (2H, m), 3.82-3.89 (2H, m), 4.21 (2H, s), 5.27 (1H, t), 5.40-5.50 (1H, m), 7.10-7.21 (6H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.77 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.96 (1H, s), 15.15 (1H, s)

MS (ESI): M+ 466

Example 3-86

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.70-3.80 (2H, m), 4.42 (2H, s), 4.69 (2H, t), 4.95 (1H, t), 7.37-7.42 (1H, m), 7.51 (1H, d, J=6.2Hz), 7.59 (1H, d, J=7.9Hz), 8.48 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.04 (1H, s), 14.68 (1H, s)

MS (ESI): M+ 393

Example 4-1

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.26 (3H, s), 3.74 (2H, m), 4.42 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.09 (1H, br), 7.78 (1H, m), 7.84 (2H, m), 8.04-8.07 (2H, m), 8.18 (1H, m), 8.86 (1H, s), 15.19 (1H, s)

MS (ESI) : M+435

Example 4-2

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.73 (2H, m), 4.23 (2H, s), 4.59 (2H, m), 4.99 (1H, br), 7.20 (1H, m), 7.31-7.34 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.26 (1H, m), 8.85 (1H, s), 15.27 (1H, s)

MS (ESI): M+407

Example 4-3

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.15 (3H, t, J= 7.6 Hz), 2.57 (2H, q, J= 7.6 Hz), 3.73 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.59 (2H, m), 4.99 (1H, m), 7.05 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.98 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.28 (1H, s)

MS (ESI): M+351

Example 4-4

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.07 (3H, t, J= 7.53 Hz), 2.58 (2H, q, J= 7.53 Hz), 3.76 (2H, m), 4.22 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.02 (1H, m), 7.19-7.23 (4H, m), 7.76 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.26 (1H, s)

MS (ESI): M+351

Example 4-5

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.28(3H, s), 3.75(2H, m), 4.24(2H, s), 4.61(2H, m), 5.04(1H, br), 7.13(1H, d, J=8.1Hz), 7.28-7.36(2H, m), 7.81(1H, d, J=6.7Hz), 8.03(1H, d, J=8.9Hz), 8.13(1H, s), 8.86(1H, s), 15.24(1H, brs)

MS (ESI): M+ 372

Example 4-6

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.62 (2H, m), 5.07 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.84 (1H, m), 8.05 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.20 (1H, s)

MS (ESI): M+375

Example 4-7

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.75(2H, m), 4.29(2H, s), 4.61(2H, t, J=5.0Hz), 5.01(2H, t, J=5.4Hz), 7.45(1H, d), 7.51(1H, d, J=11.2Hz), 7.74(1H, d), 7.84(1H, dd), 8.01(1H, d), 8.15(1H, s), 8.86(1H, s), 15.21(1H, brs)

MS (ESI): M+ 436

Example 4-8

Example 4-9

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.76 (2H, m), 4.34 (2H, s), 4.59 (2H, m), 5.01 (1H, m), 7.37 (2H, m), 7.62 (1H, m), 8.07 (2H, m), 8.88 (1H, s), 14.99 (1H, s)

MS (ESI): M+409

Example 4-10

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.20(3H, s), 3.74(2H, m), 4.31(2H, s), 4.61(2H, t), 5.00(1H, t), 7.55-7.66(2H, m), 7.78(1H, d), 7.84-7.89(2H, m), 8.03(1H, d, J=8.9Hz), 8.30(1H, s), 8.86(1H, s), 15.27(1H, brs)

MS (ESI): M+ 402

Example 4-11

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.18 (2H, s), 4.61 (2H, m), 5.02 (1H, m), 6.69 (1H, m), 6.77 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.02 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.66 (1H, s), 15.24 (1H, s)

MS (ESI): M+373

Example 4-12

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.75 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.58 (2H, m), 5.00 (1H, s), 7.31 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.86 (1H, s)

MS (ESI): M+409

Example 4-13

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.34 (3H, t, J=6.8Hz), 3.73 (2H, m), 4.00 (2H, q, J=6.8Hz), 4.09 (2H, s), 4.59 (2H, m), 5.00 (1H, m), 6.89 (1H, m), 6.95 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.83 (1H, m), 7.97 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.33 (1H, s)

MS (ESI): M+367

Example 4-14

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.73 (2H, m), 4.06 (2H, s), 4.60 (2H, m), 5.05 (1H, m), 6.74 (1H, m), 6.85 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.99 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.55 (1H, s), 15.34 (1H, s)

MS (ESI): M+339

Example 4-15

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.49 (3H, s), 3.77 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.60 (2H, m), 5.01 (1H, s), 7.17 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.81 (1H, s), 15.22 (1H, s)

MS (ESI): M+406

Example 4-16

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.35 (3H, d), 1.40 (3H, d), 1.54 (3H, d, J=6.8Hz), 3.72 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.8 -4.92 (1H, m), 5.12 (1H, t, J=5.2Hz), 5.80-5.90 (1H, m), 7.2[illegible] (1H, m), 7.39-7.52 (3H, m), 7.74 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.13 (1H, s)

MS (ESI): M+ 448

Example 4-17

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.89 (3H, t, J=7.2Hz), 1.35-1.37 (6H, d), 1.88-2.06 (2H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.80-5.00 (1H, m), 5.16 (1H, t), 5.81-5.84 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.40-7.53 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8.83 (1H, s), 15.09 (1H, s)

MS (ESI): M+ 462

Example 4-18

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.80-1.40 (6H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.80-2.10 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.80-5.00 (1H, m), 5.19 (1H, t), 7.22-7.25 (1H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.85 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.1Hz), 8.95 (1H, s)

MS (ESI): M+ 458

Example 4-19

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.70 (3H, d, J=6.6Hz), 1.14 (3H, d, J=6.4Hz), 1.21-1.24 (6H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.09 (2H, s), 4.80-4.90 (1H, m), 5.00-5.20 (2H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m), 8.19

(1H, s), 8.87 (1H, s), 15.51 (1H, s)

MS (ESI): M+ 476

Example 4-20

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.97 (9H, s), 1.18 (3H, d, J=5.9Hz), 1.26 (3H, d, J=6.0Hz), 4.04-4.09 (4H, m), 5.09-5.13 (3H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.46 (1H, s)

MS (ESI): M+ 490

Example 4-21

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.89 (3H, t, J=7.6Hz), 1.44 (3H, t), 1.92-2.06 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.2[illegible] (2H, q), 5.17 (1H, t, 5.6Hz), 5.78-5.83 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.39-7.51 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.11 (1H, s)

MS (ESI): M+ 448

Example 4-22

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.80-1.30 (6H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.26 (2H, s), 5.10-5.20 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.30-7.50 (2H, m), 7.85 (1H,d), 8.23 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.20 (1H, s)

MS (ESI): M+ 472

Example 4-23

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.85 (3H, d), 0.91 (3H, d), 1.24-1.27 (6H, m), 1.35-1.43 (1H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.91-1.95 (1H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 4.08 (2H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 5.16-5.19 (2H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 7.43-7.44 (2H, m), 8.18 (1H, s), 8.79 (1H, s)

MS (ESI): M+ 490

Example 4-24

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d), 1.09 (3H, d), 1.37-1.40 (6H, m), 2.35-2.38 (1H, m), 3.77-3.79 (1H, m), 3.91-3.94 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.92-4.96 (1H, m), 5.23 (1H, t), 5.74-5.76 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.40-7.53 (3H, m), 7.75

(1H,s), 8.88 (1H, s), 15.08 (1H, s)

MS (ESI): M+ 476

Example 4-25

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.84 (3H, d, J=6.8Hz), 0.87 (3H, d, J=6.4Hz), 1.37 (3H, d, J=11.2Hz), 1.42 (3H, d, J=10.8Hz), 1.83-1.87 (2H, m), 3.79-3.80 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.90-4.96 (1H, m), 5.20 (1H, t), 6.08-6.10 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.39-7.55 (3H, m), 7.75 (1H,s), 8.78 (1H, s), 15.08 (1H, s)

MS (ESI): M+ 490

Example 4-26

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.91 (9H, s), 1.35 (3H, d), 1.44 (3H, d), 4.02-4.03 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.92-4.95 (1H, m), 5.15 (1H, t), 6.43 (1H, t), 7.19-7.21 (1H, m), 7.39-7.48 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.79 (1H,s), 8.80 (1H, s), 15.05 (1H, s)

MS (ESI): M+ 490

Example 4-27

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.76 (3H, t), 0.97-1.03 (2H, m), 1.12 (3H, d), 2.10-2.20 (1H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.92-4.95 (1H, m), 5.19 (1H, t), 7.16-7.25 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.40 (1H, s)

MS (ESI): M+ 462

Example 4-28

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.74 (3H, t, J=7.6Hz), 0.99-1.03 (2H, m), 1.11 (3H, d), 1.37 (3H, t, J=6.8Hz), 2.10-2.20 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.11 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.2Hz), 4.92-5.00 (1H, m), 5.18 (1H, t), 7.14-7.18 (1H, m), 7.24-7.25 (1H, m),7.40 (1H, s), 7.44-7.46 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.46 (1H, s)

MS (ESI): M+ 476

Example 4-29

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.89 (3H, t, J=7.3Hz), 1.98-

2.01 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 4.21 (2H, s), 5.10-5.21 (2H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 7.49-7.51 (1H, m),7.65 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.25 (1H, s)

MS (ESI): M+ 450

Example 4-30

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.70 (3H, d, J=6.5Hz), 1.15 (3H, d, J=6.5Hz), 1.37 (3H, t, J=6.9Hz), 2.30-2.40 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.11 (2H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 5.18 (1H, t), 7.14-7.20 (1H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.49 (1H, s)

MS (ESI): M+ 462

Example 4-31

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.97 (9H, s), 1.37 (3H, t, J=6.9Hz), 4.02-4.11 (4H, m), 4.25-4.31 (2H, m), 5.10-5.20 (2H, m), 7.14-7.26 (2H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.43 (1H, s)

MS (ESI): M+ 476

Example 4-32

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, J=6.5Hz), 1.16 (3H, d, J=6.5Hz), 2.30-2.50 (1H, m), 3.70-3.90 (1H, m),3.90-4.00 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.80-4.90 (1H, m), 5.19 (1H, t), 7.19-7.25 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.44 (1H, s)

MS (ESI): M+ 448

Example 4-33

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.99 (9H, s), 3.99-4.11(7H, m), 5.11-5.20 (2H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.39 (1H, s)

MS (ESI): M+ 462

Example 4-34

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.93 (9H, s), 3.90-4.03(5H, m), 4.22 (2H, s), 5.10 (1H, t), 6.20 (1H, t), 7.20-7.30 (1H, m),

7.40-7.57 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.05 (1H, s)

MS (ESI): M+ 462

Example 4-35

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.86 (3H, t, J=7.2Hz), 1.19-1.29 (8H, m), 1.90-1.93 (2H, m), 3.72-3.80 (2H, m), 4.08 (2H, s), 5.02-5.04 (1H, m), 5.10-5.20 (2H, m), 7.11-7.22 (2H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 8.18 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.51 (1H, s)

MS (ESI): M+ 476

Example 4-36

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.88 (3H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.35 (2H, m), 1.36 (3H, t, J=6.8Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.11 (2H, s), 4.25 (2H, q, J=7.2Hz), 5.17 (1H, t, J=5.6Hz), 7.14-7.18 (1H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.41-7.45 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.48 (1H, s)

MS (ESI): M+ 462

Example 4-37

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.93 (9H, s), 1.49 (3H, t), 4.00 (2H, t, J=6.4Hz), 4.20 (2H, s), 4.22-4.33 (2H, m), 5.12 (1H, t), 6.36 (1H, t, J=6.8Hz), 7.21 (1H, m), 7.39-7.48 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.04 (1H, s)

MS (ESI): M+ 476

Example 4-38

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.89 (3H, t, J=8.0Hz), 1.23-1.40 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.11 (2H, s), 5.10-5.21 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.80 (1H, s), 15.44 (1H, br)

MS (ESI): M+ 448

Example 4-39

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.74 (3H, t, J=7.1Hz), 0.84-1.24 (11H, m), 2.10-2.30 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.09 (2H, s), 4.80-5.17 (3H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.51 (1H, s)

MS (ESI): M+ 490

Example 4-40

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.80-0.89 (1H, m), 1.04-1.30 (11H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.93-2.01 (2H, m), 3.73-3.76 (1H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.80-4.89 (1H, m), 5.00-5.17 (2H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 7.40-7.42 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.87 (1H, s)

MS (ESI): M+ 516

Example 4-41

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.80-1.30 (6H, m), 1.46 (3H, t, J=6.9Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 3.70-3.81 (1H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.20 (3H, s), 4.23 (2H, q, J=6.6Hz), 5.20 (1H, t, J=4.8Hz), 5.70-5.81 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.38-7.51 (3H, m), 7.77 (1H, s), 8.91 (1H, s), 15.11 (1H, s)

MS (ESI): M+ 502

Example 4-42

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.84-1.30 (6H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 1.70-1.90 (1H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.80-5.00 (1H, m), 5.19 (1H, m), 7.19-7.30 (2H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.45 (1H, s)

MS (ESI): M+ 488

Example 4-43

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.80-1.00 (1H, m), 1.14-1.28 (5H, m), 1.37 (3H, t, J=6.9Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.11 (2H, s), 4.25(2H, q), 4.80-5.00 (1H, m), 5.18 (1H, m), 7.17-7.26 (2H, m), 7.41-7.47 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.89 (1H, s)

MS (ESI): M+ 502

Example 4-44

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.80-1.00 (1H, m), 1.00-1.40

(5H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.21(2H, s), 5.20 (1H, m), 5.60-5.70 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 7.39-7.54 (3H, m), 7.77 (1H, s), 8.92 (1H, s)

MS (ESI): M+ 488

Example 4-45

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.74 (3H, d, J=4.0Hz), 1.08 (3H, d, J=8.0Hz), 1.45 (3H, t, J=8.0Hz), 2.36-2.40 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.89-3.93 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.26(2H. q, J=8.0Hz), 5.20 (1H, t, J=8.0Hz), 5.69-5.73(1H, m), 7.1 -7.20 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.48-7.51 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.89 (1H, s)

MS (ESI): M+ 462

Example 4-46

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.73 (3H, d, J=6.8Hz), 1.08 (3H, d, J=6.8Hz), 2.20-2.40 (2H, m), 3.81-3.91 (1H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.22 (2H, s), 5.20 (1H, m), 5.55-5.58(1H, m), 7.10-7.22 (1H, m), 7.41-7.55 (3H, m), 7.77 (1H, s), 8.91 (1H, s), 15.09 (1H, s)

MS (ESI): M+ 448

Example 4-47

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.85 (3H, d, J=7.3Hz), 1.10-1.34 (2H, m), 1.33 (6H, d, J=6.0Hz), 1.70-2.00 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.17(2H, s), 4.80-4.90(1H, m), 5.14 (1H, m), 5.80-6.00(1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 7.72 (1H, s), 8.80 (1H, s)

MS (ESI): M+ 476

Example 4-48

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.89 (3H, t), 1.20-1.40 (2H, m), 1.44 (3H, t), 1.80-2.00 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.23 (2H, q, J=6.8Hz), 5.16 (1H, t, J=5.6Hz), 5.90-5.92(1H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.39-7.52 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.10 (1H, s)

MS (ESI): M+ 462

Example 4-49

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.89 (3H, t), 1.23-1.35 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 3.72-3.79 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.21 (2H, s), 5.15 (1H, t, J=5.2Hz), 5.85-5.88(1H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.39-7.48 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.10 (1H, s)

MS (ESI): M+ 448

Example 4-50

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.80-1.00 (1H, m), 1.11-1.20 (4H, m), 1.20-1.30 (1H, m), 1.35 (3H,d), 1.40 (3H, d), 1.55-1.70 (2H, m), 1.72-1.80 (1H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.77-3.79 (1H, m), 3.95-3.98 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.91-4.94 (1H, m), 5.24 (1H, t), 5.81-5.83(1H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.39-7.50 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.89 (1H, s), 15.09 (1H, s)

MS (ESI): M+ 516

Example 4-51

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.91 (9H, s), 1.48 (3H, t, J=6.9Hz), 3.90-4.00 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.22(2H, q, J=7.0Hz), 4.90-5.00 (1H, m), 6.10-6.20 (1H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.34-7.36 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.75 (1H, s)

MS (ESI): M+ 476

Example 4-52

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.93 (9H, s), 3.90-4.02 (2H, m), 4.15 (2H, s), 4.80-4.81 (1H, m), 5.05 (1H, m), 7.19-7.21 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.43-7.45 (1H, m), 7.57 (1H, d), 8.01-8.03 (1H, d, J=8.8Hz), 8.12 (1H, s), 8.76 (1H, s)

MS (ESI): M+ 432

Example 4-53

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.81 (3H, d), 1.20 (3H, d), 2.28-2.41 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.00-4.05 (2H, m), 4.08 (2H,

s), 4.51-4.60 (1H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.28-7.30 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.60 (1H, s)

MS (ESI): M+ 448

Example 4-54

^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.95 (9H, s), 3.96 (3H, s), 3.96-4.03 (4H, m), 4.83 (1H, m), 5.17 (1H, m), 7.13-7.23 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.42-7.47 (1H, m), 7.80 (1H, s), 8.73 (1H, s)

MS (ESI): M+ 462

Sequence Listing Free Text

SEQ ID NO:1: Donor + chain for HIV integrase activity determination

SEQ ID NO:2: Donor - chain for HIV integrase activity determination

SEQ ID NO:3: Target + chain for HIV integrase activity determination

SEQ ID NO:4: Target - chain for HIV integrase activity determination

Industrial Field of Utilization

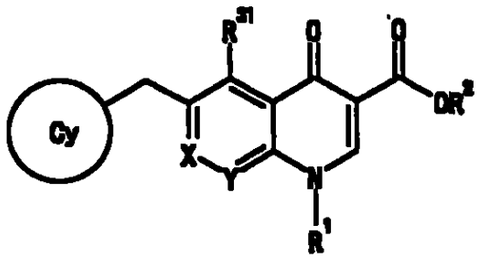
As is clear from the above results, the compounds of the present invention has high HIV integrase inhibitory activity.

Therefore, the compounds can be useful pharmaceutical agents for the prophylaxis or therapy of AIDS, as anti-HIV agents having HIV integrase inhibitory activity. Moreover, by a combined use with other anti-HIV agents such as protease inhibitors, reverse transcriptase inhibitors and the like, the compounds can become more effective anti-HIV agents. Since the compounds have high inhibitory activity specific for integrases, they can provide safe pharmaceutical agents for human with a fewer side effects.

This application is based on patent application Nos. 2002-336843, 2003-65807 and 2003-139616 filed in Japan, the contents of which are all hereby incorporated by reference.

CLAIMS

1. An anti-HIV agent comprising a 4-oxoquinoline compound represented by the following formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient:



[I]

wherein

ring Cy is a C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the following group A or a heterocyclic group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the following group A wherein the heterocyclic group is a saturated or unsaturated ring containing, besides carbon atom(s), at least one heteroatom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom;

group A is a group consisting of cyano group, phenyl group, nitro group, halogen atom, C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyloxy group, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ and $-NR^{a2}COOR^{a3}$

wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group or benzyl group and R^{a3} is C_{1-4} alkyl group;

R^1 is a substituent selected from the following group B or a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the following group B

wherein group B is a group consisting of C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and R^{a6} is C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A;

R^2 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group;

R^{31} is a hydrogen atom, a cyano group, a hydroxy group, an amino group, a nitro group, a halogen atom, a C_{1-4} alkyl group, a C_{1-4} alkoxy group, a C_{1-4} alkylsulfanyl group, a halo C_{1-4} alkyl group or a halo C_{1-4} alkyloxy group;

X is a $C-R^{32}$ or a nitrogen atom; and

Y is a $C-R^{33}$ or a nitrogen atom

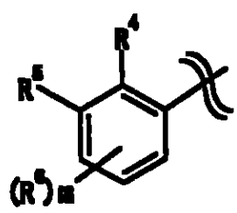
wherein R^{32} and R^{33} are the same or different and each is hydrogen atom, cyano group, nitro group, halogen atom, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or, C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B,

$-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, $-NR^{a7}COR^{a9}$, $-COOR^{a10}$ or $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

wherein R^{a7} and R^{a8} are the same or different and each is hydrogen atom, group B or C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B, R^{a9} is C_{1-4} alkyl group, and R^{a10} and R^{a11} are the same or different and each is hydrogen atom or C_{1-4} alkyl group.

2. The anti-HIV agent of claim 1, wherein X is $C-R^{32}$ and Y is $C-R^{33}$.

3. The anti-HIV agent of claim 1, wherein ring Cy is



wherein

R^4 and R^6 are the same or different and each is a substituent

selected from the following group A

wherein group A is a group consisting of cyano group, phenyl group, nitro group, halogen atom, C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyloxy group, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ and $-NR^{a2}COOR^{a3}$

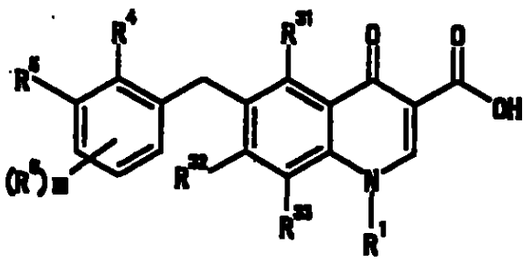
wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group or benzyl group and R^{a3} is C_{1-4} alkyl group;

R^5 is a substituent selected from hydrogen atom and group A, and R^4 and R^5 may form a fused ring together with a benzene ring they substitute; and

m is 0 or an integer of 1 to 3, and when m is 2 or 3, then R^6 of each m may be the same or different.

4. The anti-HIV agent of claim 1, wherein R^2 is a hydrogen atom.

5. A 4-oxoquinoline compound represented by the following formula [II] or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



[II]

wherein

R^4 and R^6 are the same or different and each is a substituent selected from the following group A

wherein group A is a group consisting of cyano group, phenyl group, nitro group, halogen atom,

C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyloxy group, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ and $-NR^{a2}COOR^{a3}$

wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group or benzyl group and R^{a3} is C_{1-4} alkyl group;

R^5 is a substituent selected from hydrogen atom and the above-mentioned group A, and R^4 and R^5 may form a fused ring together with a benzene ring they substitute;

m is 0 or an integer of 1 to 3, and when m is 2 or 3, then R^6 of each m may be the same or different;

R^1 is a substituent selected from the following group B or a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the following group B

wherein group B is a group consisting of C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is a saturated or unsaturated ring containing, besides carbon atom(s), at least one heteroatom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4}

alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and R^{a6} is C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A;

R^{31} is a hydrogen atom, a cyano group, a hydroxy group, an amino group, a nitro group, a halogen atom, a C_{1-4} alkyl group, a C_{1-4} alkoxy group, a C_{1-4} alkylsulfanyl group, a halo C_{1-4} alkyl group or a halo C_{1-4} alkyloxy group; and

R^{32} and R^{33} are the same or different and each is a hydrogen atom, a cyano group, a nitro group, a halogen atom, a C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, a heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B, OR^{a7}, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, $-NR^{a7}COR^{a9}$, $-COOR^{a10}$ or $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$ wherein R^{a7} and R^{a8} are the same or different and each is hydrogen atom, group B or C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3

substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B, R^{a9} is C_{1-4} alkyl group, and R^{a10} and R^{a11} are the same or different and each is hydrogen atom or C_{1-4} alkyl group.

6. The 4-oxoquinoline compound of claim 5, wherein R^{31} is a hydrogen atom, a cyano group, a hydroxy group or a C_{1-4} alkoxy group, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The 4-oxoquinoline compound of claim 6, wherein R^{31} is a hydrogen atom, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The 4-oxoquinoline compound of claim 5, wherein R^{32} and R^{33}

are the same or different and each is a hydrogen atom, a cyano group, a halogen atom, a heterocyclic group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the following group A

wherein the heterocyclic group is a saturated or unsaturated ring containing, besides carbon atom(s), at least one heteroatom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom and group A is a group consisting of cyano group, phenyl group, nitro group, halogen atom, C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyloxy group, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ and $-NR^{a2}COOR^{a3}$

wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group or benzyl group and R^{a3} is C_{1-4} alkyl group,

a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the

following group B

wherein group B is a group consisting of C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and R^{a6} is C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A,

$-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, $-NR^{a7}COR^{a9}$, $-COOR^{a10}$ or $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

wherein R^{a7} and R^{a8} are the same or different and each is hydrogen atom, group B or C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B, R^{a9} is C_{1-4} alkyl group, and R^{a10} and R^{a11} are the same or different and

each is hydrogen atom or C_{1-4} alkyl group,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. The 4-oxoquinoline compound of claim 5, wherein

R^{32} is a hydrogen atom, a cyano group, a halogen atom, a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the following group B

wherein group B is a group consisting of C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is a saturated or unsaturated ring containing, besides carbon atom(s), at least one heteroatom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and R^{a6} is C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or

heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A,

$-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, $-NR^{a7}COR^{a9}$ or $-COOR^{a10}$

wherein R^{a7} and R^{a8} are the same or different and each is hydrogen atom, group B or C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B, R^{a9} is C_{1-4} alkyl group, and R^{a10} is hydrogen atom or C_{1-4} alkyl group,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. The 4-oxoquinoline compound of claim 9, wherein R^{32} is a hydrogen atom, $-OR^{a7}$ or $-NR^{a7}R^{a8}$ wherein R^{a7} and R^{a8} are the same or different and each is hydrogen atom, group B or C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The 4-oxoquinoline compound of claim 8, wherein

R^{33} is a hydrogen atom, a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the following group B

wherein group B is a group consisting of C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is a saturated or unsaturated ring containing, besides carbon atom(s), at least one heteroatom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom)

optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and R^{a6} is C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A,

$-OR^{a7}$ or $-NR^{a7}R^{a8}$

wherein R^{a7} and R^{a8} are the same or different and each is hydrogen atom, group B or C_{1-10} alkyl group, optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. The 4-oxoquinoline compound of claim 11, wherein

R^{33} is a hydrogen atom, $-OR^{a7}$ or $-NR^{a7}R^{a8}$

wherein R^{a7} and R^{a8} are the same or different and each is hydrogen atom, group B or C_{1-10} alkyl group

optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the above-mentioned group B,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. The 4-oxoquinoline compound of any of claims 8 to 12, wherein

R^{a7} and R^{a8}

are the same or different and each is a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the following group B wherein group B is a group consisting of C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is a saturated or unsaturated ring containing, besides carbon atom(s), at least one heteroatom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a5}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and

R^{a6} is C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally

substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. The 4-oxoquinoline compound of claim 5, wherein

R^4 and R^5 are the same or different and each is a substituent selected from cyano group, phenyl group, nitro group, halogen atom, C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyloxy group, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a2}COOR^{a3}$ and $-COOR^{a1}$

wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group or benzyl group, and R^{a3} is C_{1-4} alkyl group,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. The 4-oxoquinoline compound of claim 14, wherein

R^4 is a phenyl group, a halogen atom, a C_{1-4} alkyl group, a halo C_{1-4} alkyloxy group, $-OR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ or $-COOR^{a1}$

wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group or benzyl group, and R^{a3} is C_{1-4} alkyl group,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. The 4-oxoquinoline compound of claim 15, wherein R^4 is a halogen atom,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. The 4-oxoquinoline compound of claim 5, wherein

R^5 is a hydrogen atom, a cyano group, a phenyl group, a nitro group, a halogen atom, a C_{1-4} alkyl group, a halo C_{1-4} alkyl group, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$,

$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ or $-NR^{a1}COR^{a3}$

wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group or benzyl group, and R^{a3} is C_{1-4} alkyl group,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The 4-oxoquinoline compound of claim 5, wherein R^6 is a halogen atom,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. The 4-oxoquinoline compound of claim 5, wherein m is 0 or 1,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. The 4-oxoquinoline compound of claim 5, wherein

R^1 is a C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the following group A

wherein group A is a group consisting of cyano group, phenyl group, nitro group, halogen atom, C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyl group, halo C_{1-4} alkyloxy group, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ and $-NR^{a2}COOR^{a3}$

wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group or benzyl group and R^{a3} is C_{1-4} alkyl group,

a substituent selected from $-NR^{a4}R^{a5}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to

5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is a saturated or unsaturated ring containing, besides carbon atom(s), at least one heteroatom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and R^{a6} is C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, or

a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and group B wherein group B is a group consisting of C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$ (wherein R^{a4}, R^{a5}, R^{a6} and group A are as defined above),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. The 4-oxoquinoline compound of claim 20, wherein

R^1 is a C_{1-10} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and group B wherein group B is a group consisting of C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1

to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ and $-NR^{a5}COOR^{a6}$

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or different and each is hydrogen atom, C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and R^{a6} is C_{1-4} alkyl group, C_{3-10} carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. The 4-oxoquinoline compound of claim 5, which is selected from the group consisting of the following compounds:
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-1),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-8-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-2),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-methanesulfonylaminoethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-3),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-imidazol-1-ylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-4),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-dimethylcarbamoylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-5),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-methylcarbamoylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-6),
1-Carbamoylmethyl-6-(2,3-Dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-7),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-8),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-4-oxo-1-sulfamoylmethyl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-9),
1-(2-Carboxyethyl)-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-10),
1-(2-Hydroxyethyl)-6-naphthalen-1-ylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-11),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid methyl ester (Example 1-12),
1-(2-Carbamoylethyl)-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-13),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-4-oxo-1-(2-oxopropyl)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-14),
1-Benzyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-15),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-4-oxo-1-phenethyl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-16),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(3-phenylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-17),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-isobutyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-18),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(4-phenylbutyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-19),
1-Biphenyl-2-ylmethyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-

dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-20),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(4-hydroxybutyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-21),
1-Benzo[b]thiophen-2-ylmethyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-22),
6-(2,3-dichlorobenzyl)-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-23),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-dimethylaminoethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-24),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(3-hydroxypropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-25),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-methoxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-26),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-27),
1-Carboxymethyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-28),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-[2-(4-methylthiazol-5-yl)ethyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-29),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxypropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-30),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-methylsulfanylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-32),
6-(2-Chloro-6-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-33),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(5-hydroxypentyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-34),
6-(2,3-dichlorobenzyl)-1-(2-morpholin-4-ylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-35),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-36),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-37),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-4-oxo-1-propyl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-38),

1-Butyl-6-(2,3-Dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-39),

1-Cyclopentylmethyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-40),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-methanesulfonylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-41),

1-Cyclohexylmethyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-42),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-43),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-fluoroethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-44),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-4-oxo-1-(2-pyridin-2-ylethyl)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-45),

1-(2-Aminoethyl)-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-46),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-47),

1-(2-Acetylaminoethyl)-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-48),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-ethoxycarbonylaminoethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-49),

6-(2,3-Difluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-50),

6-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-51),

6-(2-Chlorobenzyl)-4-oxo-1-phenethyl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-65),

6-(2-Chloro-3-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-66),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-methylsulfanylmethyl-4-oxo-1,4-

dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-68),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-methanesulfonylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-69),
1-tert-Butylsulfamoylmethyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-70),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-methylsulfamoylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-71),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-dimethylsulfamoylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-72),
6-(2-Chloro-3,6-difluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-73),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2,3-Dihydroxypropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-74),
6-(2-Chloro-6-fluorobenzyl)-1-sulfamoylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-75),
6-(2-Chloro-6-fluorobenzyl)-1-methylsulfamoylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-76),
6-(2-Chloro-6-fluorobenzyl)-1-dimethylsulfamoylmethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-77),
6-(2-Chloro-3-methylbenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-79),
6-(2-Bromobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-80),
6-(2-Chloro-3-methoxybenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-82),
1-(2-Hydroxyethyl)-6-(2-methanesulfonylbenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-85),
6-Biphenyl-2-ylmethyl-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-86),
6-(2-Chlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-87),
6-(2-Chloro-5-methylsulfanylbenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-92),

1-(2-Hydroxyethyl)-4-oxo-6-(2-trifluoromethyloxybenzyl)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-93),
6-(2-Chloro-5-methylbenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-97),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-99),
6-(3-Chloro-2,6-difluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-100),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-101),
1-Cyclopropyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 1-102),
1-Amino-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 2-1),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-methoxycarbonylamino-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 2-2),
1-Acetylamino-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 2-3),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-methanesulfonylamino-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 2-4),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(N-methanesulfonyl-N-methylamino)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 2-5),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-dimethylamino-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 2-6),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 2-7),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-ethylamino-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 2-8),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-5-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-1),
6-(3-Chloro-2-methylbenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-2),
6-(3-Chloro-2-methoxybenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-

dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-3),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-4),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-5-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-5),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-7-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-6),
1-(2-Hydroxyethyl)-6-(2-methylaminobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-7),
6-(2-Dimethylaminobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-8),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-4-oxo-1-phenyl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-9),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-10),
1-Cyclobutyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-12),
1-Cyclopentyl-6-(2,3-dichlorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-13),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-14),
6-(2-Dimethylsulfamoylbenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-16),
6-(3-Chloro-2,4-difluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-17),
6-(2-Carboxybenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-18),
1-(2-Hydroxyethyl)-6-(2-methylsulfamoylbenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-19),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-7-ethoxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-20),
7-Chloro-6-(2,3-dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-21),

6-(2,3-Dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-7-trifluoromethyl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-22),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-23),

(R)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-24),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-8-trifluoromethyl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-25),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-26),

7-Cyano-6-(2,3-dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-27),

6-(2-Ethylmethylaminobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-28),

6-[2-(N-Methyl-N-propylamino)benzyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-29),

6-[2-(N-Benzyl-N-methylamino)benzyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-30),

6-[2-(N-Methanesulfonyl-N-methylamino)benzyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-31),

6-[2-(N-Isopropyl-N-methylamino)benzyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-32),

1-tert-Butyl-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-33),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-34),

8-Amino-6-(3-chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-35),

7-Carboxy-6-(2,3-dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-

dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-36),
6-(3-Chloro-2,6-difluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-37),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-dimethylamino-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-38),
8-Acetylamino-6-(3-chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-39),
5-Cyano-6-(2,3-dichlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-40),
6-[2-(N-Acetyl-N-methylamino)benzyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-41),
6-(2-Diethylaminobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-42),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-43),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-44),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7,8-dimethoxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-45),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethoxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-47),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-8-methylamino-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-48),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-7-propyloxy-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-49),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-(dimethylaminomethyleneamino)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-50),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid methyl ester (Example 3-51),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-8-phenoxy-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-52),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-7-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-53),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-8-propylamino-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-54),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethylamino-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-55),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-56),
(S)-6-(3-Chloro-2,6-difluorobenzyl)-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-57),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-8-propyloxy-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-58),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-8-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-59),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-60),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-61),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-dimethylamino-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-62),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-cyclohexylmethoxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-63),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-diethylamino-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-64),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-methylamino-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-65),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-7-pyrrolidin-1-yl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-66),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethoxy-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-67),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-68),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-cyclohexylmethoxy-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-69),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-70),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-3-methylbutyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-71),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-7-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-72),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-73),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-7-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-74),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-75),
6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-7-(2-

hydroxyethyloxy)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-76),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-7-(3-hydroxypropyloxy)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-77),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-8-(2-hydroxyethylamino)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-78),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-79),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-dimethylamino-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-80),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-81),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-82),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-83),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-84),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-benzyl-2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 3-85),

6-(2-Chloro-5-methanesulfonylbenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-1),

6-(2-Ethylbenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-4),

6-(2-Chloro-5-methylbenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-5),

6-(2-Chloro-5-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-

dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-6),
6-(5-Bromo-2-chlorobenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-7),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-7-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-9),
6-(2-Chloro-5-hydroxybenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-11),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-5-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-12),
6-(2-Ethoxybenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-13),
6-(2-Hydroxybenzyl)-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-14),
6-(2,3-Dichlorobenzyl)-7-methyl-1-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-15),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)-8-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-16),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-8-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-17),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-18),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-7-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-19),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-7-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-20),
(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethoxy-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-21),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2-cyclohexyl-1-(hydroxymethyl)ethyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-22),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-3-methylbutyl)-7-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-23),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-8-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-24),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-3-methylbutyl)-8-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-25),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-8-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-26),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-27),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-28),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-7-methylsulfanyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-29),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-30),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-31),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-32),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-33),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-34),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-7-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-35),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-36),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethoxy-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-37),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-38),

6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutyl)-7-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-39),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-7-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-40),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-8-ethoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-41),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-42),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-7-ethoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-43),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-44),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethoxy-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-45),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-46),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-8-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-47),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethoxy-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-48),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-49),

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-8-isopropyloxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-50) and

(S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-52),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. A pharmaceutical composition comprising a 4-oxoquinoline compound of any of claims 5 to 22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

24. An integrase inhibitor comprising a 4-oxoquinoline compound of any of claims 1 to 22, or a pharmaceutically

acceptable salt thereof, as an active ingredient.

25. An antiviral agent comprising a 4-oxoquinoline compound of any of claims 5 to 22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active ingredient.

26. An anti-HIV agent comprising a 4-oxoquinoline compound of any of claims 5 to 22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active ingredient.

27. An anti-HIV composition comprising a 4-oxoquinoline compound of any of claims 1 to 22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and other one or more kinds of anti-HIV active substance as an active ingredient.

28. An anti-HIV agent comprising a 4-oxoquinoline compound of any of claims 1 to 22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active ingredient, for multiple drug combination therapy with other anti-HIV agent(s).

29. Use of a 4-oxoquinoline compound of any of claims 5 to 22 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the production of an anti-HIV agent.

30. Use of a 4-oxoquinoline compound of any of claims 5 to 22 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the production of an integrase inhibitor.

31. Use of a 4-oxoquinoline compound of any of claims 5 to 22 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the production of an antiviral agent.

32. A method for the prophylaxis or treatment of an HIV

infectious disease, which comprises administering an effective amount of a 4-oxoquinoline compound of any of claims 5 to 22 or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a mammal.

33. The method for the prophylaxis or treatment of an HIV infectious disease according to claim 32, which further comprises administering an effective amount of at least one different anti-HIV active substance to said mammal.

34. A method for inhibiting integrase, which comprises administering an effective amount of a 4-oxoquinoline compound of any of claims 5 to 22 or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a mammal.

35. A method for the prophylaxis or treatment of a virus infectious disease, which comprises administering an effective amount of a 4-oxoquinoline compound of any of claims 5 to 22 or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a mammal.

36. An anti-HIV composition comprising a 4-oxoquinoline compound of any of claims 5 to 22 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

37. A pharmaceutical composition for inhibiting integrase, which comprises a 4-oxoquinoline compound of any of claims 5 to 22 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

38. An antiviral composition comprising a 4-oxoquinoline compound of any of claims 5 to 22 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

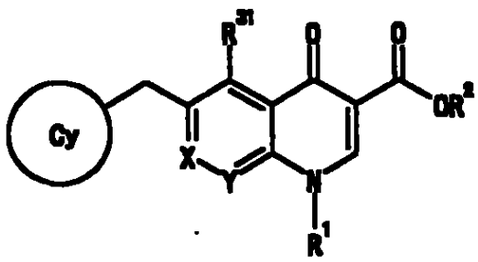
39. A commercial package comprising the composition of claim 36 and a written matter associated therewith, the written matter stating that the composition can or should be used for the prophylaxis or treatment of an HIV infectious disease.

40. A commercial package comprising the composition of claim 37 and a written matter associated therewith, the written matter stating that the composition can or should be used for inhibiting integrase.

41. A commercial package comprising the composition of claim 38 and a written matter associated therewith, the written matter stating that the composition can or should be used for the prophylaxis or treatment of a viral infectious disease.

Abstract

An anti-HIV agent containing, as an active ingredient, a 4-oxoquinoline compound represented by the following formula [I]



[I]

wherein each symbol is as defined in the specification, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of the present invention has HIV integrase inhibitory action and is useful as an anti-HIV agent for the prophylaxis or therapy of AIDS. Moreover, by a combined use with other anti-HIV agents such as protease inhibitors, reverse transcriptase inhibitors and the like, the compound can become a more effective anti-HIV agent. Since the compound has high inhibitory activity specific for integrases, it can provide a safe pharmaceutical agent with a fewer side effects for human.

SEQUENCE LISTING

<110> Japan Tobacco Inc.

<120> 4-Oxoquinoline Compound and Use Thereof as HIV integrase inhibitor

<130> 09593

<140>

<141>

<150> JP 2002-336843

<151> 2002-11-20

<150> JP 2003-065807

<151> 2003-03-11

<150> JP 2003-139616

<151> 2003-5-16

<160> 4

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Donor plus strand for activity determination of HIV integrase.

<400> 1

accctttag tcagtgtgga aaatctctag ca 32

<210> 2

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Donor minus strand for activity determination of HIV integrase.

<400> 2

actgctagag attttccaca ctgactaaaa g 31

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Target plus strand for activity determination of HIV integrase.

<400> 3

tgaccaaggg ctaattcact 20

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Target minus strand for activity determination of HIV integrase.

<400> 4

agtgaattag cccttggtca 20

COMPUESTO 4-OXOQUINOLINA Y APLICACIÓN DEL MISMO COMO INHIBIDOR DE INTEGRASA DE VIH

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto 4-oxoquinolina novedoso útil como un agente anti-VIH y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también se refiere a una utilización novedosa de un cierto compuesto 4-oxoquinolina y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como agentes anti-VIH. Más particularmente, la presente invención se refiere a un agente anti-VIH que contiene un compuesto 4-oxoquinolina el cual de manera particular demuestra una acción anti-VIH basada en una actividad inhibitoria de integrasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Técnica anterior

El VIH (el Virus de Inmunodeficiencia Humano (tipo 1)) que pertenece a los retrovirus y éste es un virus que produce el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido).

Los objetivos del VIH son los grupos de células CD4 positivos tales como la célula T auxiliar, macrófago y célula dendrítica y al destruir estas células inmunocompetentes se produce de ésta manera la inmunodeficiencia.

Consiguientemente, un agente farmacéutico que erradique el VIH en el cuerpo o suprima su crecimiento es eficaz para el tratamiento o profilaxis del SIDA.

El VIH posee un gen de ARN bimolecular en una proteína de núcleo, el cual se recubre con una proteína de recubrimiento. El código de ARN para varias enzimas (proteasa, transcriptasa inversa, integrasa) es característico del virus y lo similar, y ha traducido transcriptasa inversa e integrasa en el núcleo, así como

proteasa dentro y fuera del núcleo.

El VIH se acopla e invade una célula de anfitrión, causando la pérdida de recubrimiento, y libera un complejo de ARN e integrasa, y lo similar en el citoplasma. Desde el ARN, el ADN se transcribe por transcriptasa inversa, y una longitud completa de ADN de hebra doble es producida. El ADN es importado dentro del núcleo de la célula anfitrión y es integrado por la integrasa en el ADN de la célula anfitrión. El ADN integrado se convierte a un ARNm por la polimerasa de la célula anfitrión desde la cual las diversas proteínas de ARNm necesarias por formar un virus se sintetizan por la proteasa de VIH y lo similar, y finalmente se forma una partícula del virus, la cual luego sufre brotación y su liberación.

Éstas enzimas específicas del virus se consideran esenciales para el crecimiento del VIH. Estas enzimas están atrayendo la atención como el objetivo del desarrollo de agentes antivirales, y se han desarrollado varios agentes anti-VIH.

Por ejemplo, zidovudina, didanosina, lamivudina y lo similar ya han estado en el mercado como inhibidores de transcriptasa inversa, e indinavir, nelfinavir y lo similar como inhibidores de proteasa.

Además, se utilizó una terapia de combinación de múltiple droga usando estos agentes farmacéuticos concurrentemente. Por ejemplo, una utilización combinada de dos inhibidores de transcriptasa inversa (zidovudina y didanosine), y una utilización combinada de tres agentes inhibidores de transcriptasa inversa (zidovudina y lamivudina) y un inhibidor de proteasa (nelfinavir) y lo similar han sido aplicados clínicamente. Tal terapia de combinación de múltiples droga se está volviendo una corriente principal de terapia del SIDA (ver, por ejemplo, "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescent". El 13

de agosto de 2001).

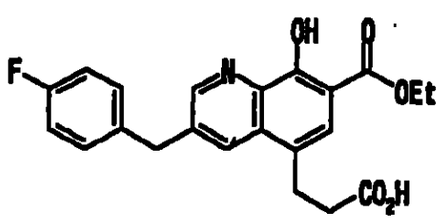
Sin embargo, algunos de estos agentes farmacéuticos so conocido por causar accidentes producidos por medicamentos tales como falla de función del hígado, desórdenes de sistema nervioso central (por ejemplo, vértigo), y lo similar. Además, la adquisición de resistencia a un agente farmacéutico causa un problema. Aun peor, la presencia de un VIH que demuestra resistencia a múltiples droga en una terapia de combinación de múltiples drogas ha sido notificada.

Bajo las circunstancias, un desarrollo adicional de un nuevo agente farmacéutico, particularmente el desarrollo de un agente anti-VIH basado en un nuevo mecanismo, ha sido buscado, en donde se espera el desarrollo de un agente anti-VIH que posee una actividad inhibitoria de integrasa, debido a una característica de la integrasa del retrovirus la cual es una enzima esencial para el crecimiento del VIH.

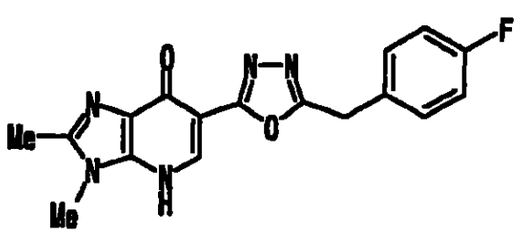
No obstante, no se ha encontrado todavía un inhibidor de integrasa eficaz.

Los compuestos conocidos comparativamente similares al agente anti-VIH de la presente invención se describen a continuación.

La patente WO02/0704865 describe los compuestos siguientes [A], [B] y similares como agentes anti-VIH que poseen actividad inhibitoria de integrasa (ver WO02/0704865 pág. 118, Ejemplo I-62, pág. 203, Ejemplo I-152).

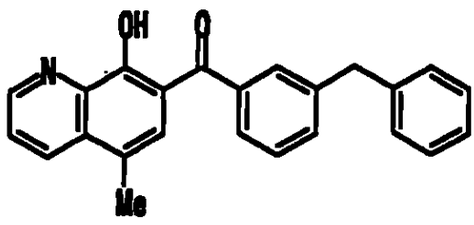


Compuesto [A]



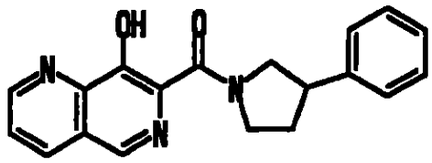
Compuesto [B]

Además, la WO02/36734 describe el compuesto siguiente [C] y lo similar como agentes anti-VIH que poseen un actividad inhibitoria de integrasa (ver WO02/36734, pág. 106, Ej. 3).



Compuesto [C]

Adicionalmente, la WO02/55079 describe el compuesto siguiente [D] y lo similar como agentes anti-VIH que poseen un actividad inhibitoria de integrasa (ver WO02/055079, pág. 79, Ej. 1).

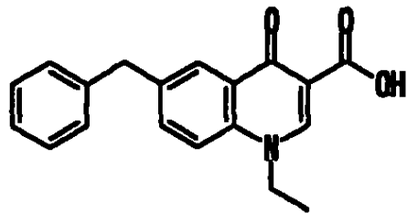


Compuesto [D]

Sin embargo, estas publicaciones no incluyen el compuesto 4-oxoquinolina descripto en la presente descripción, o cualquier descripción que sugiera lo mismo.

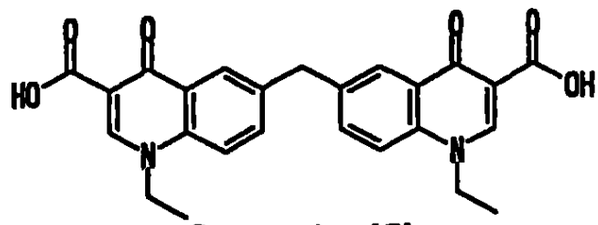
Los compuestos comparativamente similares al compuesto de la presente invención se describen a continuación.

La patente US3.472.859 describe el compuesto siguiente [E] y lo similar como agentes antibacterianos o agentes antimicrobianos (ver US3,472,859, columna 11, línea 10).



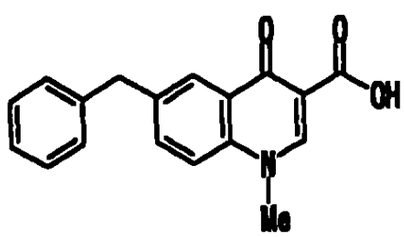
Compuesto [E]

Además, la patente JP-A-48-26772 describe el compuesto siguiente [F] y lo similar como compuestos que poseen una actividad antibacteriana (ver, por ejemplo, JP-A-48-26772, pág. 6, Ejemplo 9; de "KYUSHU KYORITSU UNIVERSITY, Memoirs Department of Engineering", No. 14, pág. 21-32, 1990 de marzo; "Memoirs Kyushu Inst. Tech. (Eng.)" No.14, pág. 13-16, 1984).



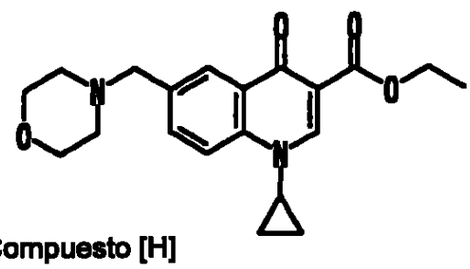
Compuesto [F]

Como los inhibidores de deshidrogenasa, además, el compuesto siguiente [G] y lo similar ha sido evaluado farmacológicamente (ver "Journal of Medicinal Chemistry", tabla 1, vol. 15, No. 3, pág., 235-237, 1972).



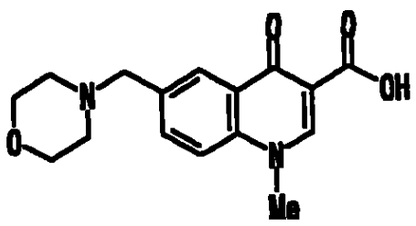
Compuesto [G]

Además, la JP-A-2002-534416 (familia de patentes: WO00/40561, US6.248.739, EP1140850) describe el compuesto siguiente [H] y lo similar como los compuestos intermedios sintéticos para compuestos que poseen una actividad antiviral (ver JP-A-2002-534416, pág. 141, compuesto 60).



Compuesto [H]

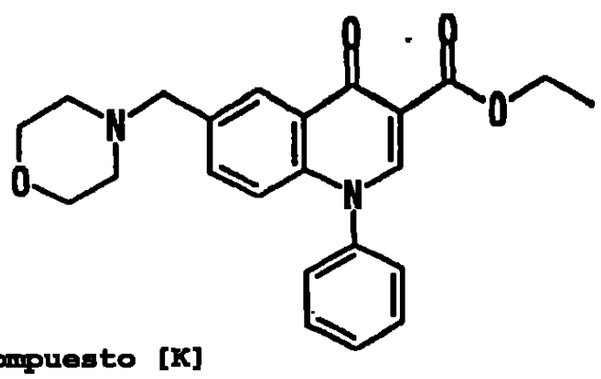
La patente JP-A-2002-534417 (familia de patentes: WO00/40563, US6.248.736, EP1140851) también describe el compuesto siguiente [J] y lo similar como compuestos intermedios sintéticos para compuestos que poseen actividad antiviral (ver JP-A-2002-534417, pág. 34, compuesto 18).



Compuesto [J]

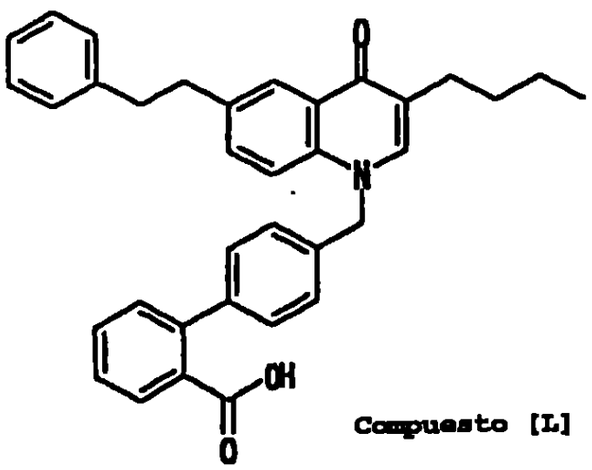
Adicionalmente, la patente WO01/98275 (familia de patentes: US2001/103220) también describe el compuesto siguiente [K] y lo similar como compuestos intermedios sintéticos para compuestos que poseen una actividad antiviral

(ver la patente WO01/98275, pág. 39, línea 29).



Compuesto [K]

Además, la patente JP-A-4-360872 (familia de patentes: US5.985.894, EP498721B1) describe el compuesto siguiente [L] y lo similar como compuestos que poseen una acción antagónica contra receptor anti-angiotensina II (ver la patente JP-A-4-360872, pág. 64, Tabla 1)).



Compuesto [L]

Descripción de la invención

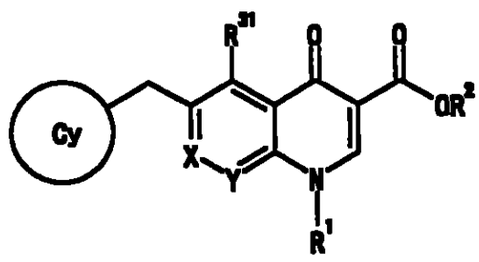
De los resultados basados en las investigaciones farmacológicas y los resultados clínicos obtenidos hasta ahora, un agente anti-VIH eficaz para la profilaxis del ataque del SIDA y el tratamiento del mismo, y particularmente puede ser provisto un compuesto que posee una acción inhibitoria de integrasa como un agente anti-VIH eficaz.

Por consiguiente es un objeto de la presente invención proveer un agente farmacéutico que posee una acción anti-VIH, particularmente un agente farmacéutico que posee una acción inhibitoria de integrasa.

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un esfuerzo para encontrar un compuesto que posea una acción anti-VIH, particularmente un compuesto que posea una acción inhibitoria de integrasa, y completaron la presente invención.

Consiguientemente, la presente invención se describe en los puntos siguientes de (1) a (41).

(1) Un agente anti-VIH que contiene un compuesto 4-oxoquinolina representado por la fórmula siguiente [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo:



[I]

en donde

anillo Cy es un grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A siguiente o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituentes seleccionados del grupo A siguiente

en donde el grupo heterocíclico es un anillo sin saturar o saturado conteniendo, además del átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de

nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, el grupo A un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, el grupo $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ y el grupo $-NR^{a2}COOR^{a3}$

en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} o grupo bencilo y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4};

R^1 es un sustituyente seleccionado del grupo B siguiente o un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B siguiente

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, un $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$.

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente

sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente;

R^2 es un átomo de hidrógeno o un Grupo alquilo C_{1-4};

R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo alcoxilo C_{1-4}, grupo alquilsulfanilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4} o grupo haloalquiloxilo C_{1-4};

X es un C-R^{32} o un átomo de nitrógeno; y

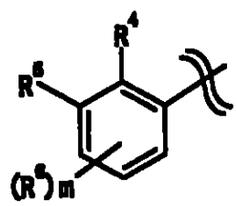
Y es un C-R^{33} o un átomo de nitrógeno.

en donde R^{32} y R^{33} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo ciano, grupo nitro, átomo halógeno, grupo en anillo de carbono C3-10 opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o los grupo alquilo C1-10 opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente, -OR^{a7}, -SR^{a7}, -$NR^{a7}R^{a8}$, grupo -$NR^{a7}COR^{a9}$, -$COOR^{a10}$ o -N=CH-$NR^{a10}R^{a11}$.

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C1-10 opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente, R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}, y R^{a10} y R^{a11} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4}.

(2) El agente anti-VIH indicado precedentemente (1), en donde X es C-R^{32} e Y es C-R^{33}.

(3) El agente anti-VIH indicado precedentemente (1), en donde el anillo Cy es



en donde

R^4 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente seleccionado del grupo A siguiente

en donde el grupo A es un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, grupo $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, grupo $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$.

en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} o grupo bencilo y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4};

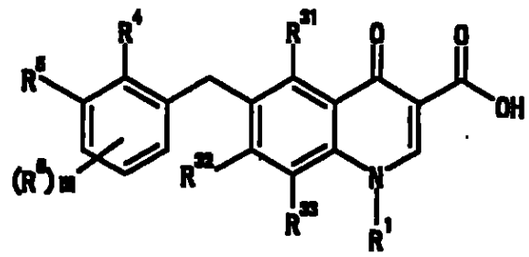
R^5 es un sustituyente seleccionado de átomo de hidrógeno y grupo A, y R^4 y R^5

pueden formar un anillo fusionado junto con un anillo benceno al cual sustituyen; y

m es 0 o un entero de valor 1 a 3, y cuando m es 2 o 3, entonces R^6 de cada m puede ser igual o diferente.

(4) El agente anti-VIH indicado precedentemente (1), en donde R^2 es un átomo de hidrógeno.

(5) Un compuesto 4-oxoquinolina representado por la fórmula siguiente [II] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



[II]

en donde

R^4 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente seleccionado del grupo A siguiente

en donde el grupo A es un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, grupo $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, grupo $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$

en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} o grupo bencilo y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4};

R^5 es un sustituyente seleccionado del átomo de hidrógeno y el grupo A

indicado precedentemente, y R^4 y R^5 pueden formar un anillo fusionado junto con un anillo de benceno al cual sustituyen;

m es 0 o un entero de valor 1 a 3, y cuando m es 2 ó 3, entonces R^6 de cada m puede ser igual o diferente;

R^1 es un sustituyente seleccionado del grupo B siguiente o un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el de grupo B siguiente

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como dos definidos anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, grupo $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a5}$, grupo $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a8}$.

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo

en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente;

R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo alcoxilo C_{1-4}, grupo alquilsulfanilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4} o un grupo haloalquiloxilo C_{1-4}; y

R^{32} y R^{33}

son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo halógeno, un grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, un grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B indicado precedentemente, OR^{a7}, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, un grupo $-NR^{a7}COR^{a9}$, $-COOR^{a10}$ o $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$.

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente, R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}, y R^{a10} y R^{a11} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o grupo

alquilo C_{1-4}.

(6) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (5), en donde R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo o grupo alcoxilo C_{1-4}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(7) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (6), en donde R^{31} es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(8) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (5), en donde

R^{32} y R^{33}

son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo halógeno, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A siguiente,

en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y el grupo A es un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo halo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$

en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} o grupo bencilo y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4},

un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B siguiente

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de

carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$.

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

$-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, $-NR^{a7}COR^{a9}$, $-COOR^{a10}$ o $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B indicado precedentemente, R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}, y R^{a10} y R^{a11}

son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(9) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (5), en donde

R^{32} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo halógeno, un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y el grupo B siguiente,

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo

en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

$-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, $-NR^{a7}COR^{a9}$ ó $-COOR^{a10}$

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B indicado precedentemente, R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}, y R^{a10} es átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(10) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (9), en donde R^{32} es un átomo de hidrógeno, $-OR^{a7}$ o $-NR^{a7}R^{a8}$ en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(11) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (8), en donde

R^{33} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B siguiente

en donde el grupo B es opcionalmente un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} sustituido por 1 a 5 sustituyentes

seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

$-OR^{a7}$ ó $-NR^{a7}R^{a8}$

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10}, opcionalmente sustituido

por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(12) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (11), en donde

R^{33} es un átomo de hidrógeno, $-OR^{a7}$ o $-NR^{a7}R^{a8}$

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C1-10 opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(13) El compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (8) a (12), en donde

R^{a7} y R^{a8}

son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B siguiente en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es el átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(14) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (5), en donde

R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente seleccionado del grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, grupo $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a2}COOR^{a3}$ y $-COOR^{a1}$

en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} o grupo bencilo, y R^{a3} es un grupo alquilo C_{1-4},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(15) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (14), en donde

R^4 es un grupo fenilo, un átomo halógeno, un grupo alquilo C_{1-4}, un grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, grupo $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, -

$NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ ó grupo $-COOR^{a1}$

en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} ó grupo bencilo, y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(16) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (15), en donde R^4 es un átomo halógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(17) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (5), en donde

R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo fenilo, un grupo nitro, un átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, un grupo haloalquilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, grupo $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ ó $-NR^{a1}COR^{a3}$

en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} ó grupo bencilo, y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(18) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (5), en donde R^6 es un átomo halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(19) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (5), en donde m es 0 ó 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(20) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (5), en donde

R^1 es un grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A siguiente

en donde grupo A es un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo

haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, un grupo $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, grupo $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$

en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} o grupo bencilo y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4},

un sustituyente seleccionó de $-NR^{a4}R^{a5}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, un grupo $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, o

un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$ (en donde R^{a4}, R^{a5}, R^{a6} y grupo A son iguales a los definidos anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(21) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (20), en donde

R^1 es que un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo

heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(22) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente en 5, el cual se selecciona del grupo que consiste de los compuestos siguientes:

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-1),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-8-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-2),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-metansulfonilaminoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-3).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-imidazol-1-yletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-4),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-dimetilcarbamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-5),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metilcarbamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-6),

Ácido 1-carbamoilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-

carboxílico (Ejemplo 1-7).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-8),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-sulfamoilmetil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-9),

Ácido 1-(2-carboxietil)-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-10),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-naftalen-1-ilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-11).

Metil éster de ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-12),

Ácido 1-(2-carbamoiletil)-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-13),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-(2-oxopropil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-14).

Ácido 1-bencil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-15),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-fenetil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-16),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(3-fenilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-17).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-isobutil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-18),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(4-fenilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-19),

Ácido 1-bifenil-2-ilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-20),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(4-hidroxibutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-21).

Ácido 1-Benzo[b]tiofen-2-ilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-22),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-23),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-dimetilaminoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-24),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(3-hidroxipropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-25).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-26),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-27),

Ácido 1-carboximetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-28),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-[2-(4-metiltiazol-5-il)-etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-29).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxipropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-30),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-metilsulfanyletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-32),

Ácido 6-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-

carboxílico (Ejemplo 1-33),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(5-hidroxipentil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-34).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-35),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-36),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-37),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-propil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-38),

Ácido 1-butil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-39).

Ácido 1-ciclopentilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-40),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-metansulfoniletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-41),

Ácido 1-ciclohexilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-42),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-43).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-fluoroetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-44),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-(2-piridin-2-iletil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-45),

Ácido 1-(2-aminoetil)-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-46),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-47).

Ácido 1-(2-acetilaminoetil)-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-48),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-etoxicarbonilaminoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-49),

Ácido 6-(2,3-Difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-50),

Ácido 6-(2-cloro-4-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-51),

Ácido 6-(2-clorobencil)-4-oxo-1-fenetil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-65).

Ácido 6-(2-cloro-3-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-66),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metilsulfanilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-68),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metansulfonilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-69),

Ácido 1-terc-butilsulfamoilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-70),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-71),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-dimetilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-

3-carboxílico (Ejemplo 1-72),

Ácido 6-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-73),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2,3-Dihidroxipropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-74),

Ácido 6-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-sulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-75),

Ácido 6-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-metilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-76),

Ácido 6-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-dimetilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-77),

Ácido 6-(2-cloro-3-metilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-79),

Ácido 6-(2-Bromobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-80),

Ácido 6-(2-cloro-3-metoxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-82),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-(2-metansulfonilbencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-85),

Ácido 6-bifenil-2-ilmetil-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-86),

Ácido 6-(2-clorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-87),

Ácido 6-(2-cloro-5-metilsulfanilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-92),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-4-oxo-6-(2-trifluorometiloxibencil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-93),

Ácido 6-(2-cloro-5-metilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-97),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-99),

Ácido 6-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-100),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-101),

Ácido 1-ciclopropil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-102),

Ácido 1-amino-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-1),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metoxicarbonilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-2),

Ácido 1-acetilamino-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-3),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metansulfonilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-4),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(N-metansulfonil-N-metilamino)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-5),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-6),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-

carboxílico (Ejemplo 2-7).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-etilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-8),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-1),

Ácido 6-(3-cloro-2-metilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-2),

Ácido 6-(3-cloro-2-metoxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-3),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-4),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-5-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-5),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-7-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-6),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-(2-metilaminobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-7),

Ácido 6-(2-Dimetilaminobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-8),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-9),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-10),

Ácido 1-ciclobutil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-12),

Ácido 1-ciclopentil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-13),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-14),

Ácido 6-(2-dimetilsulfamoilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-16),

Ácido 6-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-17),

Ácido 6-(2-carboxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-18),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-(2-metilsulfamoilbencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-19),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-7-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-20),

Ácido 7-cloro-6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-21),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-trifluorometil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-22).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-23),

Ácido (R)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-24),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-trifluorometil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-25),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-

dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-26),

Ácido 7-ciano-6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-27),

Ácido 6-(2-etilmetilaminobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-28).

Ácido 6-[2-(N-metil-N-propilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-29),

Ácido 6-[2-(N-bencil-N-metilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-30),

Ácido 6-[2-(N-Metansulfonil-N-metilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-31),

Ácido 6-[2-(N-Isopropil-N-metilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-32),

Ácido 1-terc-butil-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-33),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-34),

Ácido 8-amino-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-35),

Ácido 7-carboxi-6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-36).

Ácido 6-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-37),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-dimetilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-38),

Ácido 8-Acetilamino-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-39),

Ácido 5-ciano-6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-40),

Ácido 6-[2-(N-acetil-N-metilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-41),

Ácido 6-(2-dietilaminobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-42),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1,1-dimetil-2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-43),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-44),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7,8-dimetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-45),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-47),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-metilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-48),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-propiloxi-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-49).

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-(dimetilaminometileneamino)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-50),

Metil éster de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-51),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-fenoxi-1,4-

dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-52),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-53).

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-propilamino-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-54),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-55),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-56),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-57),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-propiloxi-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-58),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-59),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-60),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-61),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-dimetilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-62),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-ciclohexilmetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-63),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-dietilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-64).

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-metilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-65),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-pirrolidin-1-il-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-66),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-67),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-68),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-ciclohexilmetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-69),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-70),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-71),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-72),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-73).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-7-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-74),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-75),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-(2-hidroxietiloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-76),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-(3-hidroxipropiloxi)-4-oxo-

1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-77),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-(2-hidroxietilamino)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-78),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-79).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-80),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-81),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-82),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-83),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-84).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-bencilo-2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-85),

Ácido 6-(2-cloro-5-metansulfonilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-1),

Ácido 6-(2-etilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-4),

Ácido 6-(2-cloro-5-metilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-5).

Ácido 6-(2-cloro-5-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-6),

Ácido 6-(5-Bromo-2-clorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-7),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-7-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-9),

Ácido 6-(2-cloro-5-hidroxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-11),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-5-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-12),

Ácido 6-(2-etoxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-13),

Ácido 6-(2-hidroxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-14),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-7-metil-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-15).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-16),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-17),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-18),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-19).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-20),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-

1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-21),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-22),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-23),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-24),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-25),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-26),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-27),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-28),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-metilsulfanil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-29),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-30).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-31),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-32),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-33),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-34),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-35),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-[1-(hidroximetil)butil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-36),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-37),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-38),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-39),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-40),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-etoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-41),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-42).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-etoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-43),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-44),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-45),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-8-metoxi-

4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-46),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-47),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-[1-(hidroximetil)butil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-48),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-49),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-50) y

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-52),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(23) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

(24) Un inhibidor de integrasa que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (1) a (22), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

(25) Un agente antiviral que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

(26) Un agente anti-VIH que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

(27) Una composición anti-VIH que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (1) a (22), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más tipos de productos activos anti-VIH como ingrediente activo.

(28) Un agente anti-VIH que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (1) a (22), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, para una terapia de múltiples drogas con otro agente(s) anti-VIH.

(29) El uso de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un agente anti-VIH.

(30) El uso de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un inhibidor de integrasa.

(31) El uso de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un agente antiviral.

(32) Un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa del VIH que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero.

(33) El método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa de VIH de acuerdo con lo indicado precedentemente (32), el cual además comprende administrar una cantidad eficaz de por lo menos un producto activo anti-VIH diferente a dicho mamífero.

(34) Un método para inhibir la integrasa que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero.

(35) Un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa de un virus, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero.

(36) Una composición anti-VIH que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un venículo farmacéuticamente aceptable.

(37) Una composición farmacéutica para inhibir la integrasa, que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(38) Una composición antiviral que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(39) Un envasado comercial que comprende la composición indicada precedentemente en el punto 36 y un material escrito asociada con el mismo, declarando el material escrito que la composición puede o debe usarse para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa del VIH.

(40) Un envasado comercial que comprende la composición indicado

precedentemente en el punto (37) y un material escrito asociado con la misma, declarando el material escrito que la composición puede o debe usarse para inhibir la integrasa.

(41) Un envasado comercial que comprende la composición indicado precedentemente (38) y una material escrito asociado con el mismo, declarando el material escrito que la composición puede o debe usarse para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa viral.

Las definiciones de cada sustituyente y cada fracción usadas en la presente descripción son las siguientes.

El "átomo halógeno" significa átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de iodo, preferentemente átomo de flúor, átomo de cloro o átomo de bromo.

Como R^{32}, R^{33}, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, $R^{6'''}$ y grupo A, son particularmente preferibles el átomo de flúor y átomo de cloro, como R^{32} y R^5, es más preferible el átomo de cloro, y como R^{31}, R^{33}, R^4, R^6, $R^{6'''}$ y el átomo halógeno del "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B", es más preferible el átomo de flúor.

El "grupo alquilo C_{1-4}" significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que posee 1 a 4 átomos de carbono que son específicamente del grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo o grupo terc-butilo.

Como R^2, R^{31} y R^{a6}, son preferibles grupo metilo y grupo etilo, como R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, $R^{6'''}$ y grupo A, son preferibles el grupo metilo, grupo etilo y grupo isopropilo, el grupo metilo es el más preferible, como R^{a1} y R^{a2}, son preferibles grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo y grupo isopropilo, el grupo metilo es el

más preferible, como R^{a3}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} y grupo A, es preferible el grupo metilo, y como R^{a4} y R^{a5}, es preferible grupo metilo, grupo etilo y grupo terc-butilo.

El "grupo haloalquilo C_{1-4}" es el "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente que es sustituido por 1 a 9, preferentemente 1 a 3, "átomo halógeno" definido anteriormente.

Los ejemplos específicos incluyen grupo 2-fluoroetilo, grupo 2-cloroetilo, grupo 2-bromometilo, grupo 3-fluoropropilo, grupo 3-cloropropilo, grupo 4-fluorobutilo, grupo 4-clorobutilo, grupo trifluorometilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo, grupo 3,3,3-trifluoropropilo, grupo 4,4,4-trifluorobutilo, grupo pentafluoroetilo, grupo 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etilo y lo similar.

Como R^{31}, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, $R^{6'''}$ y grupo A, es preferible el grupo trifluorometilo.

El "grupo alcoxilo C_{1-4}" es un grupo alquiloxilo en donde su fracción alquilo es "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente que se ejemplifica específicamente por el grupo metoxilo, grupo etoxilo, grupo porpoxilo, grupo isopropiloxilo, grupo butoxilo, grupo isobutiloxilo, grupo terc-butiloxilo y lo similar.

Es preferible el grupo metoxilo para R^{31}.

El "grupo alquilsulfanilo C_{1-4}" es un grupo alquilosulfanilo en donde su fracción alquilo es "grupo alquilo C_{1-4}" definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen grupo metilsulfanilo, grupo etilsulfanilo, grupo propilsulfanilo, grupo isopropilsulfanilo, grupo butilsulfanilo, grupo isobutilsulfanilo, grupo terc-butilsulfanilo y lo similar.

Es preferible el grupo metilsulfanilo para R^{31}.

El "grupo haloalquiloxilo C_{1-4}" es un grupo haloalquiloxilo C_{1-4} en donde su fracción haloalquilo es grupo "haloalquilo C_{1-4}" definido anteriormente.

Los ejemplos específicos del mismo incluyen grupo 2-fluoroetiloxilo, grupo 2-cloroetiloxilo, grupo 2-bromometiloxilo, grupo 3-fluoropropiloxilo, grupo 3-cloropropiloxilo, grupo 4-fluorobutiloxilo, grupo 4-clorobutiloxilo, grupo trifluorometiloxilo, grupo 2,2,2-trifluoroetiloxilo, grupo 3,3,3-trifluoropropiloxilo, grupo 4,4,4-trifluorobutiloxilo, grupo pentafluoroetiloxilo, grupo 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletiloxilo y lo similar.

Es preferible el grupo trifluorometiloxilo para R^{31}, R^{4}, R^{5}, R^{8}, $R^{6'}$, $R^{6''}$, $R^{6'''}$ y grupo A.

El "grupo en anillo de carbono C_{3-10}" es un grupo hidrocarburo cíclico saturado o no saturado que posee 3 a 10 átomos de carbono, el cual se ejemplifica específicamente por grupo arilo, grupo cicloalquilo, grupo cicloalquenilo o un anillo fusionado.

Los ejemplos específicos del "grupo arilo" incluya grupo fenilo, grupo naftilo, grupo pentalenilo, grupo azulenilo y lo similar, preferentemente grupo fenilo y grupo naftilo, es particularmente preferible el grupo fenilo.

Los ejemplos específicos del "grupo cicloalquilo" incluyen grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo, grupo adamantilo, grupo norbornanilo y lo similar, preferentemente grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo y grupo ciclohexilo.

El "grupo cicloalquenilo" contiene por lo menos uno, preferentemente 1 o 2 enlaces dobles, y se ejemplifica específicamente por grupo ciclopropenilo, grupo ciclobutenilo, grupo ciclopentenilo, grupo ciclopentadienilo, grupo ciclohexenilo, grupo ciclohexadienilo (grupo 2,4-ciclohexadien-1-ilo, grupo 2,5-ciclohexadien-1-ilo y lo similar), grupo cicloheptenilo y grupan ciclooctenilo y lo similar.

Los ejemplos específicos del anillo fusionado de estos "grupo arilo", el

"grupo cicloalquilo" y "grupo cicloalquenilo" incluyen grupo indenilo, grupo indanilo, grupo 1,4-dihidronaftilo, grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, (grupo 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilo, grupo 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo y lo similar), grupo perhidronaftilo y lo similar. Preferentemente, es un anillo fusionado de grupo fenilo y un anillo diferente, los cuales se ejemplifican por grupo indenilo, grupo indanilo, grupo 1,4-dihidronaftilo, grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y lo similar, y el grupo indanilo es particularmente preferible.

El "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" es un "grupo en anillo de carbono C_{3-10}" definido precedentemente que es opcionalmente sustituido por 1 a 5, preferentemente 1 a 3, sustituyentes seleccionados del grupo A siguiente, e incluye el "grupo en anillo de carbono C_{3-10}" sin sustituir.

El "grupo A" es un grupo constituido de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, "átomo halógeno" definido precedentemente, "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "grupo haloalquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "grupo haloalquiloxilo C_{1-4}" definido precedentemente, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$, en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, el "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente o grupo bencilo, y R^{a3} es "grupo alquilo C_{1-4}" definido anteriormente.

Los ejemplos específicos de "$-OR^{a1}$" incluyen grupo hidroxilo, grupo metoxilo, grupo etoxilo, grupo porpoxilo, grupo isopropiloxilo, grupo terc-butoxilo y lo similar,

los ejemplos específicos de "$-SR^{a1}$" incluyen grupo mercapto, grupo metilsulfanilo, grupo etilsulfanilo, grupo propilsulfanilo, grupo isopropilsulfanilo,

grupo terc-butilsulfanilo y lo similar,

los ejemplos específicos de "-$NR^{a1}R^{a2}$" incluyen grupo amino, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo terc-butilamino, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo N-etil-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino, grupo N-isopropil-N-metilamino, grupo N-bencil-N-metilamino y lo similar,

los ejemplos específicos de "-$CONR^{a1}R^{a2}$" incluyen grupo carbamoilo, grupo metilaminocarbonilo, grupo etilaminocarbonilo, grupo propilaminocarbonilo, grupo isopropilaminocarbonilo, grupo terc-butilaminocarbonilo. grupo dimetilaminocarbonilo, grupo dietilaminocarbonilo, grupo N-metil-N-etilaminocarbonilo y lo similar,

los ejemplos específicos de "-$SO_2NR^{a1}R^{a2}$" incluyen grupo sulfamoilo, grupo metilaminosulfonilo, grupo etilaminosulfonilo, grupo propilaminosulfonilo, grupo isopropilaminosulfonilo, grupo terc-butilaminosulfonilo, grupo dimetilaminosulfonilo, grupo dietilaminosulfonilo, grupo N-metil-N-etilaminosulfonilo y lo similar,

los ejemplos específicos de "-COR^{a3}" incluyen el grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo, grupo isobutirilo, grupo pivaloilo y lo similar,

los ejemplos específicos de "-$NR^{a1}COR^{a3}$" incluyen grupo acetilamino, grupo propionilamino, grupo butirilamino, grupo isobutirilamino, grupo pivaloilamino, grupo N-acetil-N-metilamino y lo similar,

los ejemplos específicos de "-SO_2R^{a3}" incluyen grupo metilsulfonilo, grupo etilsulfonilo, grupo propilsulfonilo, grupo isopropilsulfonilo, grupo terc-butilsulfonilo y lo similar,

los ejemplos específicos de "-$NR^{a1}SO_2R^{a3}$" incluyen grupo metilsulfonilamino, grupo etilsulfonilamino, grupo propilsulfonilamino, grupo

isopropilsulfonilamino, grupo terc-butilsulfonilamino, grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino, y lo similar,

los ejemplos específicos de "-$COOR^{a1}$" incluyen grupo carboxilo, grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, los grupo propoxicarbonilo, grupo isopropiloxicarbonilo, grupo terc-butoxicarbonilo y lo similar, y

los ejemplos específicos de "-$NR^{a2}COOR^{a3}$" incluyen grupo metoxicarbonilamino, grupo etoxicarbonilamino, grupo propoxicarbonilamino, grupo isopropiloxicarbonilamino, grupo terc-butoxicarbonilamino y lo similar.

Como grupo A, grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo trifluorometilo, grupo trifluorometiloxilo, grupo hidroxilo, grupo metoxilo, grupo etoxilo, grupo porpoxilo, grupo metilsulfanilo, grupo amino, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo isopropilamino, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo N-etil-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino, grupo N-isopropil-N-metilamino, grupo N-bencilo-N-metilamino, grupo carbamoilo, grupo metilaminocarbonilo, grupo dimetilaminocarbonilo, grupo sulfamoilo, grupo metilaminosulfonilo, grupo dimetilaminosulfonilo, grupo acetilo, grupo acetilamino, grupo N-acetil-N-metilamino, grupo metilsulfonilo, grupo metilsulfonilamino, grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino, grupo carboxilo, grupo metoxicarbonilo, grupo carboxiamino y grupo metoxicarbonilamino son preferibles.

Como el grupo A, grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, grupo metilo, grupo trifluorometilo, grupo trifluorometiloxilo, grupo hidroxilo, grupo metoxilo, grupo etoxilo, grupo metilsulfanilo, grupo amino, grupo metilamino, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo N-etil-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino, grupo N-

isopropil-N-metilamino, grupo N-bencil-N-metilamino, grupo dimetilaminocarbonilo, grupo metilaminosulfonilo, grupo dimetilaminosulfonilo, grupo acetilamino, grupo N-acetil-N-metilamino, grupo metilsulfonilo, grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino, y grupo carboxilo son particularmente preferibles, y el átomo de flúor y el átomo de cloro son los más preferibles.

El número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 3, y cuando el "grupo en anillo de carbono C_{3-10}" es grupo fenilo, el anillo Cy preferentemente es monosustituído en la posición 2, monosustituido en la posición 3, disustituído en la posición 2,3-, disustituído en posición 2,4, disustituído en la posición 2,5-, disustituído en la posición 2,6-, trisustitupido en la posición 2,3,4-, trisustituído en la posición 2,3,5-, trisustituido en la posición 2,3,6-, particularmente preferentemente es disustituído en la posición 2,3-.

Los ejemplos específicos del "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" incluyen grupo fenilo, grupo naftilo, grupo 2-fluorofenilo, grupo 2-clorofenilo, grupo 2-bromofenilo, grupo 3-fluorofenilo, grupo 3-clorofenilo, grupo 3-bromofenilo, grupo 4-fluorofenilo, grupo 2-nitrofenilo, grupo 3-nitrofenilo, grupo 2-cianofenilo, grupo 3-cianofenilo, grupo 2-metilfenilo, grupo 3-metilfenilo, grupo 4-metilfenilo, grupo 2-etilfenilo, grupo 3-etilfenilo, grupo 2-isopropilfenilo, grupo 3-isopropilfenilo, grupo 2-trifluorometilfenilo, grupo 3-trifluorometilfenilo, grupo 2-hidroxifenilo, grupo 3-hidroxifenilo, grupo 4-hidroxifenilo, grupo 2-metoxifenilo, grupo 3-metoxifenilo, grupo 2-etoxifenilo, grupo 3-etoxifenilo, grupo 2-propoxifenilo, grupo 3-propoxifenilo, grupo 2-(trifluorometil)fenilo, grupo 3-(trifluorometil)fenilo, grupo 2-(trifluorometiloxi)fenilo, grupo 3-(trifluorometiloxi)fenilo, grupo 2-metilsulfamoilfenilo, grupo 3-metilsulfamoilfenilo, grupo 2-aminofenilo, grupo 3-

aminofenilo, grupo 2-(metilamino)fenilo, grupo 3-(metilamino)fenilo, grupo 2-(dimetilamino)fenilo, grupo 3-(dimetilamino)fenilo, grupo 2-(acetilamino)fenilo, grupo 3-(acetilamino)fenilo, grupo 2-bifenilo, grupo 3-bifenilo, grupo 2-(metilsulfonil)fenilo, grupo 3-(metilsulfonil)fenilo, grupo 2-sulfamoilfenilo, grupo 3-sulfamoilfenilo, grupo 2-(metilaminosulfonil)fenilo, grupo 3-(metilaminosulfonil)fenilo, grupo 2-(dimetilaminosulfonil)fenilo, grupo 3-(dimetilaminosulfonil)fenilo, grupo 2-(dimetilsulfonil)fenilo, grupo 2-(metilsulfonilamino)fenilo, grupo 3-(metilsulfonilamino)fenilo, grupo 2-carbamoilfenilo, grupo 3-carbamoilfenilo, grupo 2-(metilcarbamoil)fenilo, grupo 3-(metilcarbamoil)fenilo, grupo 2-(dimetilcarbamoil)fenilo, grupo 3-(dimetilcarbamoil)fenilo, grupo 2,3-difluorofenilo, grupo 2,3-diclorofenilo, grupo 2,3-dibromofenilo, grupo 2,4-difluorofenilo, grupo 2,4-diclorofenilo, grupo 2,5-diclorofenilo, grupo 2,6-diclorofenilo, grupo 2-cloro-3-fluorofenilo, grupo 2-cloro-4-fluorofenilo, grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, grupo 3-cloro-2-fluorofenilo, grupo 5-cloro-2-fluorofenilo, grupo 5-bromo-2-clorofenilo, grupo 2-cloro-5-nitrofenilo, grupo 2-cloro-3-metilfenilo, grupo 2-cloro-5-metilfenilo, grupo 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, grupo 2-cloro-5-(trifluorometil)fenilo, grupo 2-cloro-3-hidroxifenilo, grupo 2-cloro-5-hidroxifenilo, grupo 2-cloro-3-metoxifenilo, grupo 2-cloro-5-metoxifenilo, grupo 2-cloro-3-metilsulfamoilfenilo, grupo 2-cloro-5-metilsulfamoilfenilo, grupo 2-cloro-3-aminofenilo, grupo 2-cloro-5-aminofenilo, grupo 2-cloro-3-(metilamino)fenilo, grupo 2-cloro-5-(metilamino)fenilo, grupo 2-cloro-3-(dimetilamino)fenilo, grupo 2-cloro-5-(dimetilamino)fenilo, grupo 2-cloro-3-(acetilamino)fenilo, grupo 2-cloro-5-(acetilamino)fenilo, grupo 2-cloro-3-(metilsulfonil)fenilo, grupo 2-cloro-5-(metilsulfonil)fenilo, grupo 2-cloro-3-(metilsulfonilamino)fenilo, grupo 2-cloro-5-(metilsulfonilamino)fenilo, grupo 2,3,4-

trifluorofenilo, grupo 2-cloro-3,4-difluorofenilo, grupo 2-cloro-3,5-difluorofenilo, grupo 2-cloro-3,6-difluorofenilo, grupo 2-cloro-4,5-difluorofenilo, grupo 2-cloro-4,6-difluorofenilo, grupo 3-cloro-2,4-difluorofenilo, grupo 3-cloro-2,5-difluorofenilo, grupo 3-cloro-2,6-difluorofenilo, grupo 2,3-dicloro-4-fluorofenilo, grupo 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilfenilo, grupo 2-cloro-3,5,6-trifluorofenilo, grupo 3-cloro-2,4,5-trifluorofenilo, grupo 3-cloro-2,4,6-trifluorofenilo, grupo 2,3-dicloro-4,5,6-trifluorofenilo, grupo 3,5-dicloro-3,4,6-trifluorofenilo, grupo 2,6-dicloro-3,4,5-trifluorofenilo, grupo perfluorofenilo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo 2-hidroxiciclopropilo, grupo 3-hidroxiciclobutilo, grupo 3-hidroxiciclopentilo, grupo 2-hidroxiciclohexilo, grupo 3-hidroxiciclohexilo, grupo 4-hidroxiciclohexilo, grupo 4-indanilo, y grupo 1H-inden-4-ilo.

El anillo Cy es preferentemente un grupo fenilo, grupo naftilo, grupo 2-clorofenilo, grupo 3-clorofenilo, grupo 2-bromofenilo, grupo 3-bromofenilo, grupo 2-etilfenilo, grupo 3-etilfenilo, grupo 2-hidroxifenilo, grupo 2-etoxifenilo, grupo 3-(trifluorometiloxi)fenilo, grupo 3-(metilsulfonil)fenilo, grupo 2,3-difluorofenilo, grupo 2,3-diclorofenilo, grupo 2-cloro-3-fluorofenilo, grupo 2-cloro-4-fluorofenilo, grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, grupo 3-cloro-2-fluorofenilo, grupo 5-bromo-2-clorofenilo, grupo 2-cloro-5-metilfenilo, grupo 2-cloro-5-hidroxifenilo, grupo 2-cloro-5-(metilsulfonil)fenilo, grupo 2-cloro-3,6-difluorofenilo, grupo 3-cloro-2,4-difluorofenilo, grupo 3-cloro-2,6-difluorofenilo, grupo 2-cloro-3-metilfenilo, grupo 3-cloro-2-metilfenilo, grupo 2-cloro-3-metoxifenilo, grupo 3-cloro-2-metoxifenilo, grupo 3-nitrofenilo, grupo 3-cianofenilo, grupo 4-metilfenilo, grupo 3-trifluorometilfenilo, grupo 2-(trifluorometiloxi)fenilo, grupo 3-hidroxifenilo, grupo 3-etoxifenilo, grupo 3-aminofenilo, grupo 2-(metilamino)fenilo, grupo 2-

(dimetilamino)fenilo, grupo 2-(dietilamino)fenilo, grupo 2-(N-etil-N-metilamino)fenilo, grupo 2-(N-isopropil-N-metilamino)fenilo, grupo 2-(N-bencil-N-metilamino)fenilo, grupo 2-(N-acetil-N-metilamino)fenilo, grupo 2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)fenilo, grupo 3-(metilamino)fenilo, grupo 2-carboxifenilo, grupo 3-(dimetilaminocarbonil)fenilo, grupo 3-(acetilamino)fenilo, grupo 2-bifenilo, grupo 2-(metilsulfonil)fenilo, grupo 2-cloro-5-metilsulfanilfenilo, grupo 2-cloro-5-metilfenilo, grupo 2-(metilaminosulfonil)fenilo, grupo 2-(dimetilaminosulfonil)fenilo o grupo 3-(dimetilaminosulfonil)fenilo, particularmente es preferible grupo 2-clorofenilo, grupo 2-bromofenilo, grupo 2-etilfenilo, grupo 2-hidroxifenilo, grupo 2-etoxifenilo, grupo 2,3-difluorofenilo, grupo 2,3-diclorofenilo, grupo 2-cloro-3-fluorofenilo, grupo 3-cloro-2-fluorofenilo, grupo 2-cloro-4-fluorofenilo, grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, grupo 5-bromo-2-clorofenilo, grupo 2-cloro-5-hidroxifenilo, grupo 2-cloro-5-(metilsulfonil)fenilo, grupo 2-cloro-3,6-difluorofenilo, grupo 3-cloro-2,6-difluorofenilo, grupo 2-cloro-3-metilfenilo, grupo 2-cloro-3-metoxifenilo, grupo 2-trifluorometilfenilo, grupo 2-(metilsulfonil)fenilo, grupo 2-cloro-5-metilsulfanylfenilo, grupo 2-cloro-5-metilfenilo o grupo 2-(dimetilaminosulfonil)fenilo, y más preferentemente grupo 2,3-diclorofenilo, grupo 2,3-difluorofenilo, grupo 2-cloro-3-fluorofenilo o grupo 3-cloro-2-fluorofenilo.

R^1 y grupo B son preferentemente grupo fenilo, grupo 3,4-diclorofenilo, grupo 2-bifenilo, grupo ciclopropilo, grupo 2-hidroxiciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo 2-hidroxiciclobutilo, grupo 3-hidroxiciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo 2-hidroxiciclopentilo, grupo 3-hidroxiciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo 2-hidroxiciclohexilo, grupo 3-hidroxiciclohexilo, y grupo 4-hidroxiciclohexilo, particularmente es preferible grupo fenilo, grupo 3,4-diclorofenilo, grupo 2-bifenilo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo y grupo ciclohexilo.

Como R^{32}, R^{33}, R^1 y grupo B, son preferibles grupo fenilo y grupo ciclohexilo.

El "grupo heterocíclico" significa un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o no saturado (inclusive parcialmente no saturado y completamente no saturado) conteniendo, además del átomo de carbono, por lo menos uno, preferentemente 1 a 4, heteroátomos seleccionados del átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, un anillo fusionado de estos heterociclos, o un anillo fusionado de anillo de carbono C_{3-10} y heterociclo, en donde el anillo de carbono se selecciona de benceno, ciclopentano y hexametileno.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico monocíclico saturado" incluyen grupo pirrolidinilo, grupo tetrahidrofurilo, grupo tetrahidrotienilo, grupo imidazolidinilo, grupo pirazolidinilo, grupo 1,3-dioxolanilo, grupo 1,3-oxatiolanilo, grupo oxazolidinilo, grupo tiazolidinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo, grupo tetrahidropiranilo, grupo tetrahidrotiopiranilo, grupo dioxanilo, grupo morfolinilo, grupo tiomorfolinilo, grupo 2-oxopirrolidinilo, grupo 2-oxopiperidinilo, grupo 4-oxopiperidinilo, grupo 2,6-dioxopiperidinilo y lo similar. Preferentemente, es grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo o grupo morfolinilo.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico monocíclico no saturado" incluyen grupo pirrolilo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo imidazolilo, grupo 1,2-dihidro-2-oxoimidazolilo, grupo pirazolilo, grupo diazolilo, grupo oxazolilo, grupo isoxazolilo, grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo 1,2,4-triazolilo, grupo 1,2,3-triazolilo, grupo tetrazolilo, grupo 1,3,4-oxadiazolilo, grupo 1,2,4-oxadiazolilo, grupo 1,3,4-tiadiazolilo, grupo 1,2,4-tiadiazolilo, grupo furazanilo, grupo piridilo, grupo pirimidinilo, grupo 3,4-dihidro-4-oxopirimidinilo, grupo piridazinilo, grupo pirazinilo,

grupo 1,3,5-triazinilo, grupo imidazolinilo, grupo pirazolinilo, grupo oxazolinilo (grupo 2-oxazolinilo, grupo 3-oxazolinilo, grupo 4-oxazolinilo), grupo isoxazolinilo, grupo tiazolinilo, grupo isotiazolinilo, grupo piranilo, grupo 2-oxopiranilo, grupo 2-oxo-2,5-dihidrofuranilo y grupo 1,1-dioxo-1H-isotiazolilo. Los ejemplos preferibles incluyen pirrolilo, grupo furilo, grupo los tienilo, grupo imidazolilo, grupo pirazolilo, grupo oxazolilo, grupo isooxazolilo, grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo piridilo, grupo 2-oxo-2,5-dihidrofuranilo y grupo 1,1-dioxo-1H-isotiazolilo.

Como un "grupo heterocíclico, el cual es un anillo fusionado" grupo indolilo (por ejemplo, grupo 4-indolilo, grupo 7-indolilo grupo y lo similar), grupo isoindolilo, grupo 1,3-dihidro-1,3-dioxoisoindolilo, grupo benzofuranilo, (por ejemplo, grupo 4-benzofuranilo, grupo 7-benzofuranilo, y lo similar), grupo indazolilo, grupo isobenzofuranilo, grupo benzotiofenilo, (por ejemplo, grupo 4-benzotiofenilo, grupo 7-benzotiofenilo y lo similar), grupo benzoxazolilo (por ejemplo, grupo 4-benzoxazolilo, grupo 7-benzooxazolilo, y lo similar), grupo benzimidazolilo (por ejemplo, grupo 4-benzimidazolilo, grupo 7-benzimidazolilo y lo similar), grupo benzotiazolilo (por ejemplo, grupo 4-benzotiazolilo, grupo 7-benzotiazolilo y lo similar), grupo indolizinilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, 1,2-dihidro-2-oxoquinolilo, grupo quinazolinilo, grupo quinoxalinilo, grupo cinnolinilo, grupo ftalazinilo, grupo quinolizinilo, grupo purilo, grupo pteridinilo, grupo indolinilo, grupo isoindolinilo, grupo 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, grupo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, grupo 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, grupo benzo[1,3]dioxolilo, grupo 3,4-metilendioxipiridilo, grupo 4,5-etilendioxipirimidinilo, grupo cromenilo, grupo cromanilo; grupo isocromanilo y lo similar pueden mencionarse.

Es preferentemente un anillo fusionado de heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros y anillo benceno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen grupo

indolilo, grupo benzofuranilo, grupo benzotiofenilo, grupo benzimidazolilo, grupo benzoxazolilo, grupo benzotiazolilo, y grupo benzo[1,3]dioxolilo y lo similar.

El "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" es un "grupo heterocíclico" definido precedentemente que es opcionalmente sustituido por 1 a 5, preferentemente 1 a 3, sustituyentes seleccionados del grupo A" definido anteriormente e incluye el "grupo heterocíclico" sin sustituir.

El "grupo heterocíclico" es preferentemente un heterociclo monocíclico que contiene 1 o 2 heteroátomos, o un heterociclo el cual es un anillo fusionado con un anillo benceno.

Los ejemplos específicos del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" incluye grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo, grupo morfolino, grupo pirrolilo, grupo 2-pirrolilo, grupo 3-pirrolilo, grupo 2-furilo, grupo 3-furilo, grupo 2-tienilo, grupo 3-tienilo, grupo 4,5-diclorotiofen-3-ilo, grupo 2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo, grupo 1,1-dioxo-1H-isotiazol-5-ilo, grupo 4-metiltiazol-5-ilo, grupo imidazolilo, grupo 2-imidazolilo, grupo 3-imidazolilo, grupo 4-imidazolilo, grupo pirazolilo, grupo 2-oxazolilo, grupo 3-isoxazolilo, grupo 2-tiazolilo, grupo 3-isotiazolilo, grupo 3-fluoropiridin-2-ilo, grupo 3-cloropiridin-2-ilo, grupo 3-cloro-4-fluoropiridin-2-ilo, grupo 3,5-dicloropiridin-2-ilo, grupo 3-piridilo, grupo 2-fluoropiridin-3-ilo, grupo 2-cloropiridin-3-ilo, grupo 2-cloro-4-fluoropiridin-3-ilo, grupo 2-cloro-5-fluoropiridin-3-ilo, grupo 2,5-dicloropiridin-3-ilo, grupo 2-cloro-6-fluoropiridin-3-ilo, grupo 2,6-dicloropiridin-3-ilo, grupo 4-piridilo, grupo 2-fluoropiridin-4-ilo, grupo 2-cloropiridin-4-ilo, grupo 2-cloro-3-fluoropiridin-4-ilo, grupo 2,3-difluoropiridin-4-ilo, grupo 2,3-dicloropiridin-4-ilo, grupo 2,5-dicloropiridin-4-ilo, grupo 2-cloro-6-fluoropiridin-4-ilo, grupo 2,6-dicloropiridin-4-ilo,

grupo 2-cloro-3,6-difluoropiridin-4-ilo, grupo 2-cloro-3,5-difluoropiridin-4-ilo, grupo 2,3,6-trifluoropiridin-4-ilo, grupo 2,3,5,6-tetrafluoropiridin-4-ilo, grupo 2-indolilo, grupo 3-indolilo, grupo 4-indolilo, grupo 7-indolilo, grupo 2-benzofuranilo, grupo, 4-benzofuranilo, grupo, 7-benzofuranilo, grupo, 2-benzotiofenilo, grupo 4-benzotiofenilo, grupo 7-benzotiofenilo, grupo 2-benzimidazolilo, grupo 4-benzimidazolilo, grupo 2-benzoxazolilo, grupo 4-benzoxazolilo, grupo 7-benzoxazolilo, grupo 2-benzotiazolilo, grupo 4-benzotiazolilo, grupo 7-benzotiazolilo, grupo 2-benzo[1,3]dioxolilo, grupo 4-benzo[1,3]dioxolilo, grupo 5-benzo[1,3]dioxolilo y lo similar.

Como el anillo Cy, son preferibles grupo 2-piridilo y grupo 4-piridilo,

como R^1 y grupo B, es preferible grupo imidazolilo, grupo 2-piridilo, grupo 2-benzotiofenilo, grupo grupo morfolino y grupo 4-metiltiazol-5-ilo, y

como R^{32} y R^{33}, es preferible el grupo pirrolidinilo.

El "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B" es un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por grupo sustituyente seleccionado de "átomo halógeno" definido precedentemente y "grupo B" definido precedentemente, y puede ser un grupo alquilo sin sustituir. La fracción alquilo es grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que posee 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo 1-metilbutilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 2-etilpropilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo terc-pentilo, grupo hexilo, grupo isohexilo, grupo 1-metilpentilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 1,2-dimetilbutilo, grupo 1,3-dimetilbutilo, grupo 1-etilbutilo, grupo 1-etil-1-metilpropilo,

grupo 1-etil-2-metilpropilo, grupo 1,1,2-trimetilpropilo, grupo 1,2,2-trimetilpropilo, grupo 1-etil-1-metilpropilo, grupo heptilo, grupo isoheptilo, grupo 1-metilhexilo, grupo 1,1-dimetilpentilo, grupo 1,2-dimetilpentilo, grupo 1,3-dimetilpentilo, grupo 1,4-dimetilpentilo, grupo 1,1,2-trimetilbutilo, grupo 1,1,3-trimetilbutilo, grupo 1,2,2-trimetilbutilo, grupo 1,2,3-trimetilbutilo, grupo 1,3,3-trimetilbutilo, grupo 1-etilpentilo, grupo 1-etil-2-metilbutilo, grupo 1-etil-3-metilbutilo, grupo 2-etil-1-metilbutilo, grupo 1-propilbutilo, grupo 1-etil-2,2-dimetilpropilo, grupo 1-isopropil-2-metilpropilo, grupo 1-isopropil-1-metilpropilo, grupo 1,1-dietilpropilo, grupo 1,1,2,2-tetrametilpropilo, grupo 1-isopropilbutilo, grupo 1-etil-1-metilbutilo, grupo octilo, grupo nonilo, grupo decanilo y lo similar, dando preferencia a grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que posee 1 a 6 átomos de carbono, particularmente con preferencia a los grupo alquilo de cadena ramificada que poseen 1 a 6 átomos de carbono.

El "grupo B" es un grupo que consiste de "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de grupo A" definido anteriormente, "gruupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido anteriormente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, grupo $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y un grupo $-NR^{a5}COOR^{a6}$.

Como se indica en la presente, R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente, un "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido anteriormente o un "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definió anteriormente, y R^{a6} es un "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente, un "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido

por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido anteriormente o un "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido anteriormente.

Los ejemplos específicos de los grupos $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$ incluyen sustituyentes indicados en las definiciones de "$-OR^{a1}$", "$-SR^{a1}$", "$-NR^{a1}R^{a2}$", "$-CONR^{a1}R^{a2}$", "$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$", "$-COR^{a3}$", "$-NR^{a1}COR^{a3}$", "$-SO_2R^{a3}$", "$-NR^{a1}SO_2R^{a3}$", "$-COOR^{a1}$" y "$-NR^{a2}COOR^{a3}$" para el grupo A", respectivamente, y lo similar.

Los ejemplos específicos de "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y del grupo B" incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo 1-metilbutilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 2-etilpropilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo terc-pentilo, grupo hexilo, grupo isohexilo, grupo 1-metilpentilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 1,2-dimetilbutilo, grupo 1,3-dimetilbutilo, grupo 1-etilbutilo, grupo 1-etil-1-metilpropilo, grupo 1-etil-2-metilpropilo, grupo 1,1,2-trimetilpropilo, grupo 1,2,2-trimetilpropilo, grupo 1-etil-1-metilpropilo, grupo heptilo, grupo isoheptilo, grupo 1-metilhexilo, grupo 1,1-dimetilpentilo, grupo 1,2-dimetilpentilo, grupo 1,3-dimetilpentilo, grupo 1,4-dimetilpentilo, grupo 1,1,2-trimetilbutilo, grupo 1,1,3-trimetilbutilo, grupo 1,2,2-trimetilbutilo, grupo 1,2,3-trimetilbutilo, grupo 1,3,3-trimetilbutilo, grupo 1-etilpentilo, grupo 1-etil-2-metilbutilo, grupo 1-etil-3-metilbutilo, grupo 2-etil-1-metilbutilo, grupo 1-propilbutilo, grupo 1-etil-2,2-dimetilpropilo, grupo 1-isopropil-2-metilpropilo, grupo 1-isopropil-1-

metilpropilo, grupo 1,1-dietilpropilo, grupo 1,1,2,2-tetrametilpropilo, grupo 1-isopropilbutilo, grupo 1-etil-1-metilbutilo, grupo fluorometilo, grupo trifluorometilo, grupo cloroetilo, grupo 2-fluoroetilo, grupo 2-cloroetilo, grupo 3-fluoropropilo, grupo 2-cloropropilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo, grupo 2-hidroxietilo, grupo 2-hidroxipropilo, grupo 2-hidroxi-1-metiletilo, grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, grupo 1-(hidroximetil)propilo, grupo 3-hidroxipropilo, grupo 2-hidroxibutilo, grupo 4-hidroxibutilo, grupo 2-hidroxipentilo, grupo 5-hidroxipentilo, grupo 2,3-dihidroxipropilo, grupo 2,3-dihidroxibutilo, grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo, grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, grupo 1-(hidroximetil)butilo, grupo 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, grupo 1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropilo, grupo 1-(hidroximetil)-2-metilbutilo, grupo 2-hidroxi-1-feniletil grupo, 2-hidroxi-2-feniletil grupo, 1-(hidroximetil)-2-feniletilo, grupo 3-metil-1-(hidroximetil)butilo, grupo 2-etil-1-(hidroximetil)butilo, grupo 3-hidroxi-1-metilpropilo, grupo 1,1-dimetil-3-hidroxipropilo, grupo 1,2-dimetil-3-hidroxipropilo, grupo 1-isopropil-3-hidroxipropilo, grupo 2,2-dimetil-1-(2-hidroxietil)propilo, grupo 1-etil-3-hidroxipropilo, grupo 2-hidroxi-1-isopropilpropilo, grupo 1-etil-1-(hidroximetil)propilo, grupo 1,1-dimetil-2-hidroxipropilo, grupo 1,2-dimetil-2-hidroxipropilo, grupo 1-etil-2-hidroxipropilo, grupo 4-hidroxi-1-metilbutilo, grupo 2-etil-1-(hidroximetil)-2-metilbutilo, grupo 3,3-dimetil-1-(hidroximetil)butilo, grupo 1-(hidroximetil)pentilo, grupo 4-metil-1-(hidroximetil)pentilo, grupo metoximetilo, grupo 2-metoxietilo, grupo metilsulfanilmetilo, grupo 2-(metilsulfanil)etilo, grupo 2-aminoetilo, grupo 2-(dimetilamino)etilo, grupo carboximetilo, grupo 2-carboxietilo, grupo 2-carboxipropilo, grupo 3-carboxipropilo, grupo carbamoilmetilo, grupo 2-carbamoiletilo, grupo metilaminocarbonilmetilo, grupo dimetilaminocarbonilmetilo, grupo 2-(fenilaminocarbonil)etilo, grupo 2-oxopropilo, grupo metilsulfonilmetilo,

grupo 2-(metilsulfonil)etilo, grupo sulfamoilmetilo, grupo metilaminosulfonilmetilo, grupo dimetilaminosulfonilmetilo, grupo terc-butilaminosulfonilmetilo, grupo 2-(acetilamino)etilo, grupo 2-(metilsulfonilamino)etilo, grupo 2-(etoxicarbonilamino)etilo, grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo 3-fenilpropilo, grupo 4-fenilbutilo, grupo 2-bifenilmetilo, grupo 3,4-diclorobencilo, grupo 2-hidroxi-2-feniletilo, grupo ciclopentilmetilo, grupo ciclohexilmetilo, grupo 2-ciclohexiletilo, grupo 1-ciclohexil-2-hidroxietilo, grupo 1-ciclohexilmetil-2-hidroxietilo, grupo fenilaminocarbonilmetilo, grupo 2-piridin-2-iletilo, grupo 2-imidazol-1-iletilo, grupo 2-benzotiofen-2-iletilo, grupo 2-morfolinoetilo, grupo 2-(4-metiltiazolin-5-il)etilo, grupo 1-carboxietilo, grupo 1-carbamoiletilo, grupo 1-carboxi-2-metilpropilo, grupo 1-carbamoil-2-metilpropilo, grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)propilo, grupo 1-(hidroximetil)-2-mercaptoetilo, grupo 1-(hidroximetil)-3-(metilsulfanil)propilo, grupo 2-carboxi-1-(hidroximetil)etilo, grupo 2-carbamoil-1-(hidroximetil)etilo, grupo 2-(indol-3-il)-1-(hidroximetil)etilo, grupo 2-(imidazol-4-il)-1-(hidroximetil)etilo, grupo 2-(4-hidroxifenil)-1-(hidroximetil)etilo, grupo 3-carbamoil-1-(hidroximetil)propilo, grupo 5-amino-1-(hidroximetil)pentilo y lo similar.

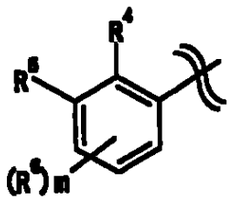
R^1 es preferentemente grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo terc-butilo, grupo 2-fluoroetilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo, grupo 2-hidroxietilo, grupo 2-hidroxipropilo, grupo 3-hidroxipropilo, grupo 4-hidroxibutilo, grupo, 5-hidroxipentilo, grupo 2,3-dihidroxipropilo, grupo 2-hidroxi-1-metiletilo, grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo, grupo 1-(hidroximetil)propilo, grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, grupo 1-(hidroximetil)butilo, grupo 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, grupo 1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropilo, grupo 1-(hidroximetil)-2-metilbutilo, grupo 1-(hidroximetil)-3-metilbutilo, grupo 2-hidroxi-1-feniletilo, grupo 2-hidroxi-2-

feniletilo, grupo 1-(hidroximetil)-2-feniletilo, grupo 2-metoxietilo, grupo metilsulfanilmetilo, grupo 2-(metilsulfanil)etilo, grupo 2-aminoetilo, grupo 2-(dimetilamino)etilo, grupo carboximetilo, grupo 2-carboxietilo, grupo 3-carboxipropilo, grupo carbamoilmetilo, grupo 2-carbamoiletilo, grupo metilaminocarbonilmetilo, grupo dimetilaminocarbonilmetilo, grupo 2-(fenilaminocarbonil)etilo, grupo 2-oxopropilo, grupo metilsulfonilmetilo, grupo 2-(metilsulfonil)etilo, grupo sulfamoilmetilo, grupo metilaminosulfonilmetilo, grupo dimetilaminosulfonilmetilo, grupo terc-butilaminosulfonilmetilo, grupo 2-(acetilamino)etilo, grupo 2-(metilsulfonilamino)etilo, grupo 2-(etoxicarbonilamino)etilo, grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo 3-fenilpropilo, grupo 4-fenilbutilo, grupo 2-bifenilmetilo, grupo 3,4-diclorobencilo, grupo ciclopentilmetilo, grupo ciclohexilmetilo, grupo 1-ciclohexil-2-hidroxietilo, grupo 1-ciclohexilmetil-2-hidroxietilo, grupo 2-piridin-2-iletilo, grupo 2-imidazol-1-iletilo, grupo 2-morfolinoetilo, grupo 2-(4-metiltiazolin-5-il)etilo o grupo benzotiofen-2-ilmetilo, es particularmente preferible el grupo alquilo ramificado en la posición 1 y/o el grupo alquilo sustituido por grupo hidroxilo. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen grupo 2-hidroxi-1-metiletilo, grupo 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, grupo 1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropilo, grupo 1-(hidroximetil)-2-metilbutilo, grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo y grupo 2-fenil-1-(hidroximetil)etilo. Cuando éstos sustituyentes particularmente preferibles están formas ópticamente activas, la forma S es la más preferible.

R^{32} y R^{33} son preferentemente grupo metilo, grupo etilo y grupo trifluorometilo, y R^{a7} y R^{a8} preferentemente son grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo 2-hidroxietilo, grupo 3-hidroxipropilo, y ciclohexilmetilo, es más prefereble grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo y es

particularmente preferible grupo metilo.

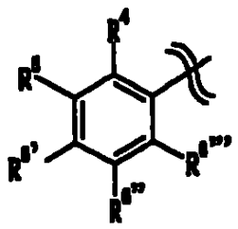
El anillo Cy en la fórmula [I] es preferentemente un "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido precedentemente, más preferentemente



en donde R^4, R^5, R^6 y m son iguales a los definidos anteriormente. Una modalidad de realización más preferible en la presente es igual al compuesto 4-oxoquinolina representado por la fórmula [II], en donde m es preferiblemente 0 ó 1, más preferentemente 0.

El grupo A para el anillo Cy es preferiblemente grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, "átomo halógeno" definido precedentemente, "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "grupo haloalquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "grupo alquiloxilo C_{1-4}" definido precedentemente, "$-OR^{a1}$" definido precedentemente, "$-SR^{a1}$" definido precedentemente, "$-NR^{a1}R^{a2}$" definido precedentemente, "$-CONR^{a1}R^{a2}$" definido precedentemente, "$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$" definido precedentemente, "$-NR^{a1}COR^{a3}$" definido precedentemente, grupo "$-SO_2R^{a3}$" definido precedentemente ó "$-NR^{a1}SO_2R^{a3}$" definido precedentemente, más preferentemente grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, "átomo halógeno", "grupo alquilo C_{1-4}", "grupo haloalquilo C_{1-4}", "grupo haloalquiloxilo C_{1-4}", grupo "$-OR^{a1}$", "$-SR^{a1}$", "$-NR^{a1}R^{a2}$", "$-SO_2R^{a3}$", "$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ o un grupo "$-NR^{a1}COR^{a3}$", y particularmente preferentemente el "átomo halógeno" definido precedentemente.

El anillo Cy es el más preferible



en donde $R^{6'}$, $R^{6''}$ y $R^{6'''}$ son sustituyentes seleccionados del átomo de hidrógeno y "grupo A" definido precedentemente, y R^4 y R^5 son iguales a los definidos anteriormente.

R^4 es preferentemente grupo fenilo, "átomo halógeno" definido precedentemente, "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "grupo haloalquiloxilo C_{1-4}" definido precedentemente, "$-OR^{a1}$" definido precedentemente, "$-NR^{a1}R^{a2}$" definido precedentemente, "$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$" definido precedentemente, "$-NR^{a1}COR^{a3}$" definido precedentemente, grupo "$-SO_2R^{a3}$" definido precedentemente, "$-COOR^{a1}$" definido precedentemente ó "$-NR^{a1}SO_2R^{a3}$" definido precedentemente,

más preferentemente "átomo halógeno", "grupo alquilo C_{1-4}", "grupo haloalquiloxilo C_{1-4}", "$-OR^{a1}$" o "$-NR^{a1}R^{a2}$", y particularmente preferible el "átomo halógeno" definido precedentemente,

R^5 es preferentemente átomo de hidrógeno, grupo ciano, grupo nitro, "átomo halógeno" definido precedentemente, "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "grupo haloalquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "$-OR^{a1}$" definido precedentemente, "$-SR^{a1}$" definido precedentemente, "$-NR^{a1}R^{a2}$" definido precedentemente, "$-CONR^{a1}R^{a2}$" definido precedentemente, "$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$" definido precedentemente o gruupo "$-NR^{a1}COR^{a3}$" definido precedentemente,

más preferentemente átomo de hidrógeno, "átomo halógeno" o "grupo alquilo C_1-

$_4$", y particularmente preferible es el "átomo halógeno".

R^6 es preferentemente "átomo halógeno", "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "$-SO_2R^{a3}$" definido precedentemente, "$-OR^{a1}$" definido precedentemente o "$-SR^{a1}$" definido precedentemente, más preferentemente "átomo halógeno".

$R^{6'}$ y $R^{6''}$ son preferentemente iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o "átomo de halógeno" definidos precedentemente, $R^{6'}$ es preferentemente átomo de hidrógeno, "átomo halógeno" definido precedentemente, "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "$-SO_2R^{a3}$" definido precedentemente, "$-OR^{a1}$" definido precedentemente o "$-SR^{a1}$" definido precedentemente, más preferentemente, átomo de hidrógeno, "átomo halógeno", "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente o grupo "$-SR^{a1}$" definido precedentemente, y más preferentemente átomo de hidrógeno.

R^1 es preferentemente "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido precedentemente, "heterocíclico grupo opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido precedentemente, "$-OR^{a4}$" definido precedentemente (en la presente, es concretamente preferible el grupo metoxilo), grupo "$-NR^{a4}R^{a5}$" definido precedentemente (en la presente, es concretamente preferible el grupo amino, grupo metilamino, grupo etilamino o grupo dimetilamino), "$-NR^{a4}COR^{a6}$" definido precedentemente (en la presente, es concretamente preferible grupo acetilamino), "$-NR^{a4}SO_2R^{a6}$" definido precedentemente (en la presente, es concretamente preferible, el grupo metilsulfonilamino o grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino). El grupo "$-NR^{a5}COOR^{a6}$" definido precedentemente (en la presente, es concretamente

preferible el grupo metoxicarbonilamino) o "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B" definidos precedentemente, más preferentemente, "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido precedentemente o "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B", más preferentemente "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B" definidos anteriormente.

R^2 es *preferentemente átomo de hidrógeno.*

R^{31} es preferentemente átomo de hidrógeno, grupo ciano "átomo halógeno" definido precedentemente, grupo hidroxilo o " grupo alcoxilo C_{1-4}" definido precedentemente, más preferentemente átomo de hidrógeno, grupo ciano, "átomo halógeno" definido precedentemente o "grupo alcoxilo C_{1-4}" definido precedentemente, más preferentemente átomo de hidrógeno, grupo ciano o "grupo alcoxilo C_{1-4}" definido precedentemente, particularmente preferiblemente átomo de hidrógeno.

R^{32} es preferentemente átomo de hidrógeno, grupo ciano, "atomo halógeno" definido precedentemente, "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de grupo A" definido precedentemente, "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B" definidos precedentemente, "$-OR^{a7}$" definido precedentemente, "$-SR^{a7}$" definido precedentemente, "$-NR^{a7}R^{a8}$" definido precedentemente, "$-COOR^{a10}$" definido precedentemente o "$-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$" definido precedentemente, más preferentemente átomo de hidrógeno, "$-OR^{a7}$" definido precedentemente, "$-SR^{a7}$" definido precedentemente o "$-NR^{a7}R^{a8}$" definido

precedentemente, más preferentemente átomo de hidrógeno o "-OR^{a7}" definido precedentemente, es particularmente preferible "-OR^{a7}."

R^{33} es preferentemente átomo de hidrógeno, "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B" definidos precedentemente, "-OR^{a7}" definido precedentemente o "-$NR^{a7}R^{a8}$" definido precedentemente, más preferentemente átomo de hidrógeno, "-OR^{a7}" definido precedentemente o "-$NR^{a7}R^{a8}$" definido precedentemente, más preferentemente átomo de hidrógeno o "-OR^{a7}" definido precedentemente, es particularmente preferible el átomo de hidrógeno.

Es preferible que uno de R^{32} y R^{33} sea átomo de hidrógeno, y el otro sea "-OR^{a7}" definido precedentemente.

Es preferible que que R^{31} sea átomo de hidrógeno y R^{32} o R^{33} sean distintos al átomo de hidrógeno.

La "sal farmacéuticamente aceptable del mismo" puede ser cualquier sal con la condición que forme una sal no tóxica con un compuesto de la fórmula indicada precedentemente [I] o [II]. Por ejemplo, puede obtenerse por medio de la reacción de un ácido inorgánico como ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y lo similar; un ácido orgánico tal como el ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido glucónico, ácido trifluoracético, ácido ascórbico, ácido metilsulfónico, ácido bencilsulóonico y lo similar; una base inorgánica tal como el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidrato de magnesio, hidróxido de amonio y lo similar; una base orgánica tal como metilamina, dietilamina, trietilamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, guanidina, colina, cinconina y lo similar; o un

aminoácido tal como lisina, arginina, alanina y lo similar. La presente invención abarca los productos conteniendo agua, hidratos y solvatos de cada compuesto.

Además, los compuestos representados por las fórmulas indicadas precedentemente [I] y [II] poseen varios isómeros. Por ejemplo, la forma E y forma Z están presentes como isómeros geométricos, y cuando existe un átomo de carbono asimétrico, el enantiómero y diastereómero están presentes como estereoisómeros basados en los mismos, y los tautómeros pueden estar presentes. Consiguientemente, la presente invención abarca todos estos isómeros y mezclas de los mismos. El compuesto de la presente invención es preferentemente aislado y purificado de los diversos isómeros, subproductos, metabolitos o prodrogas en dónde aquél que tiene una pureza de 90% o superior es el preferible y aquél que posee una pureza de 95% o superior es más preferible.

La presente invención también se refiere a las prodrogas y metabolitos de cada compuesto.

Por la "prodroga" se indica un derivado del compuesto de la presente invención que posee un grupo que puede ser descompuesto químicamente o metabólicamente y el cual, después de su administración a un cuerpo, se restaura al compuesto original demostrando su eficacia inherente, incluso un complejo y una sal libre de enlace covalente.

Por ejemplo, la prodroga se utiliza para mejorar la absorción por administración oral o para búsqueda de un sitio designado.

Como el sitio a ser modificado, se mencionan los grupos funcionales muy reactivos en el compuesto de la presente invención, tales como grupo hidróxilo, grupo carboxilo, grupo amino, grupo tiol y lo similar.

Los ejemplos del grupo modificador de hidroxilo incluyen grupo acetilo, grupo propionilo, grupo isobutirilo, grupo pivaloilo, grupo benzoilo, grupo 4-metilbenzoilo, grupo dimetilo, grupo carbamoilo, grupo sulfo y lo similar. Los ejemplos del grupo modificador de carboxilo incluyen grupo etilo, grupo pivaloiloximetilo, grupo 1-(acetiloxi)etilo, grupo 1-(etoxicarboniloxi)etilo, grupo 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo, grupo carboxilmetilo, grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, grupo fenilo, grupo o-tolilo y lo similar. Los ejemplos del grupo modificador de amino incluyen grupo hexilo, grupo carbamoilo, grupo 3-metiltio-1-(acetilamino)propilcarbonilo, grupo 1-sulfo-1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)metilo, grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo y lo similar.

El compuesto de la presente invención puede administrarse a un mamífero (ser humano, ratón, rata, marmota, conejo, gato, perro, bovino, ovino, cerdo y lo similar) como un agente anti-VIH, un inhibidor de integrasa, agente antiviral y lo similar.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa como una preparación farmacéutica, se mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables, excipients, diluyentes, agentes de extensión, disintegradores, estabilizadores, conservantes, amortiguadores, emulsores, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes de endulzado, espesantes, correctivos, auxiliares de disolución, y otros aditivos que son generalmente conocidos por sí mismos tales como agua, aceite vegetal, alcohol (por ej., etanol o alcohol de bencilo, etc.), polietilén glicol, triacetato de glicerol, gelatina, hidrato de carbono (por ejemplo, lactosa, almidón etc.), estearato de magnesio, talco, lanolina, petrolato y lo similar, para formar tableta, píldora, polvo, gránulo, supositorio, inyección, colirio, líquido, cápsula, pastilla, aerosol, elixir, suspensión, emulsión, jarabe y lo similar por medio

de un método convencional, y es administrado sistémicamente o tópicamente, y oralmente o parenteralmente.

La cantidad de la dosis varía dependiendo de la edad, peso del cuerpo, síntoma, efecto del tratamiento, método de administración y lo similar, la misma generalmente es de 0,01 mg a 1 g por administración para un adulto, la misma se administra una vez oralmente a varias veces por día o en una presentación de medicamento de inyección como inyección intravenosa y lo similar.

Para un agente anti-VIH generalmente se exige mantener su efecto durante mucho tiempo, para que no sólo pueda ser eficaz para la supresión temporal del crecimiento viral sino también para la prohibición del recrecimiento viral. Esto significa que es necesaria una administración de tratamiento prolongado y que una sola dosis elevada puede ser frecuentemente inevitable para mantener el efecto durante un período más prolongando a través de la noche. Tal término prolongado y la administración de una dosis elevada aumenta el riesgo de causar accidentes producidos por medicamentos.

En vista de esto, uno de las modalidades preferibles del compuesto 4-oxoquinolina de la presente invención es tal que compuesto permita una absorción elevada por administración oral, y que tal compuesto sea capaz de mantener la concentración en sangre del compuesto administrado por un período de tiempo extendido.

Por la "profilaxis de SIDA" se indica, por ejemplo, la administración de un agente farmacéutico a un individuo que probado ser VIH positivo pero no ha desarrollado el estado de enfermedad de SIDA todavía, la administración de un agente farmacéutico a un individuo que demuestra un estado de enfermedad de SIDA mejorado después del tratamiento pero el cual todavía lleva el VIH a ser

erradicado y quien recae en el SIDA que está angustiado, y la administración de un agente farmacéutico antes de la infección de VIH sin poseer el temor de una posible infección.

Los ejemplos de "otros agentes anti-VIH" y "otro producto activo anti-VIH" a ser usado para una terapia de combinación de múltiples drogas incluyen un anticuerpo anti-VIH, una vacuna VIH, inmunoestimulantes tales como el interferón y lo similar, ribozima de VIH, una droga contra VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa, un inhibidor enlace entre un receptor de enlace (CD4, CXCR4, CCR5 y lo similar) de una célula anfitrión reconocida por el virus y el virus, y lo similar.

Los ejemplos específicos del inhibidor de transcriptasa inversa de VIH incluyen Retrovir(R) (zidovudina), Epivir(R) (lamivudina), Zerit(R) (sanilvudina), Videx(R) (didanosina), Hivid(R) (zalcitabina), Ziagen(R) (sulfato de abacavir), Viramune(R) (nevirapina), Stocrin(R) (efavirenz), Rescriptor(R) (mesilato de delavirdina), Combivir(R) (zidovudina+lamivudina), Trizivir(R) (sulfato de abacavir +lamivudina+zidovudina), Coactinon(R) (emivirina), Phosphonovir(R), Coviracil(R), alovudina (3'-fluoro-3'-desoxitimidina), Thiovir (ácido tiofosfonofórmico), Capravirin (ácido 5-[(3,5-diclorofenil)tio]-4-isopropil-1-(4-piridilmetil)imidazol-2-metanol carbámico), Tenofovir disoproxil fumarato de ácido (R)-[[2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil]fosfónico fumarato de bis(isopropoxicarboniloximetil)ester), DPC-083 ((4S)-6-cloro-4-[(1E)-ciclopropiletenil]-3,4-dihidro-4-trifluorometil-2(1H)-quinazolinona), DPC-961 ((4S)-6-cloro-4-(ciclopropiletinil)-3,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2(1H)-quinazolinona), DAPD ((-)-β-D-2,6-diaminopurina dioxolano), Immunocal, MSK-055, MSA-254, MSH-143, NV-01, TMC-120, DPC-817, GS-7340, TMC-125, SPD-754, D-A4FC, capravirina, UC-781, emtricitabina, alovudina,

Fosfazid, UC-781, BCH-10618, DPC-083, Etravirina, BCH-13520, MIV-210, sulfato de abacavir/lamivudina, GS-7340, GW-5634, GW-695634 y lo similar, en donde (R) significa que es una marca registrada de fábrica (después de la misma) y las denominaciones de otros agentes farmacéuticos son nombres genéricos.

Los ejemplos específicos del inhibidor de proteasa de VIH incluyen Crixivan(R) (etanolato de sulfato de indinavir), saquinavir, Invirase(R) (mesilato de saquinavir), Norvir(R) (ritonavir), Viracept(R) (mesilato de nelfinavir), lopinavir, Prozei(R) (amprenavir), Kaletra(R) (ritonavir+lopinavir), dimesilato de mozenavir (*dimetansulfonato de [4R-(4α,5α,6β)]-1-3-bis[(3-aminofenil)metil]-hexahidro-5,6-*dihidroxi-4,7-bis(fenilmetil)-2H-1,3-diazepin-2-ona), tipranavir (3'-[(1R)-1-[(6R)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-6-feniletil-6-propil-2H-piran-3-il]propil]-5-(trifluorometil)-2-piridinsulfonamida), lasinavir (N-[5(S)-(terc-butoxicarbonilamino)-4(S)-hidroxi-6-fenil-2(R)-(2,3,4-trimetoxibencil)hexanoil]-l-valina 2-metoxietilnamida), KNI-272 ((R)-N-terc-butil-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-N-[(R)-2-N-(isoquinolin-5-iloxiacetil)amino-3-metiltiopropanoil]amino-4-fenilbutanoil]-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida), GW-433908, TMC-126, DPC-681, buckminsterfulereno, MK-944A (MK944 (sulfato de N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-[4-(2-benzo[b]furanilmetil)-2(S)-(terc-butilcarbamoil)piperazin-1-il]pentanamida)+indinavir), JE-2147 ([2(S)-oxo-4-fenilmetil-3(S)-[(2-metil-3-oxi)fenilcarbonilamino]-1-oxabutil]-4-[(2-metilfenil)metilamino]carbonil-4(R)-5,5-dimetil-1,3-tiazol), BMS-232632 (dimetil éster de ácido (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecandicarboxílico), DMP-850 ((4R,5S,6S,7R)-1-(3-amino-1H-indazol-5-ilmetil)-4,7-dibencil-3-butil-5,6-dihidroxiperhidro-1,3-diazepin-2-ona), DMP-851, RO-0334649, Nar-DG-35, R-944, VX-385, TMC-114, Tipranavir,

Fosamprenavir sodio, Fosamprenavir calcio, Darunavir, GW-0385, R-944, RO-033-4649, AG-1859 y lo similar.

El inhibidor de integrasa de VIH se ejemplifica por S-1360, L-870810 y lo similar, el inhibidor de polimerasa de ADN o el inhibidor de síntesis de ADN se ejemplifican por Foscavir(R), ACH-126443 (L-2',3'-dideshidro-didesoxi-5-fluorocitidine), entecavir ((1S,3S,4S)-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]guanina), calanolida A ([10R-(10α,11β,12α)]-11,12-dihidro-12-hidroxi-6,6,10,11-tetrametil-4-propil-2H,6H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b"]tripiran-2-ona), calanolida B, NSC-674447 (1,1'-azobisformamida), Iscador (extracto de alubm viscum), Rubutecan y lo similar, droga contra VIH se ejemplifica por HGTV-43, GEMA-92 y lo similar, anticuerpo anti-VIH u otro anticuerpo se ejemplifica por NM-01, PRO-367, KD-247, Cytolin(R), TNX-355 (anticuerpo de CD4), AGT-1, PRO-140 (anticuerpo de CCR5), Anti-CTLA-4 MAb y lo similar, la vacuna de VIH u otra vacuna se ejemplifica por ALVAC(R), AIDSVAX(R), Remune(R), vacuna VIH gp41, vacuna VIH gp120, vacuna VIH gp140, vacuna VIH gp160, vacuna VIH p17, vacuna VIH p24, vacuna VIH p55, "AlphaVax Vector System", vacuna gp160 canarypox, AntiTat, vacuna MVA-F6 de Nef, vacuna HIV rev, péptido C4-V3, p2249f, VIR-201, HGP-30W, TBC-3B, "PARTICLE-3B" y lo similar, Antiferon (vacuna interferon-α) y lo similar, el interferón o agonista de interferón se ejemplifica por Sumiferon(R), MultiFeron(R), interferon-τ, Reticulose, interferón alfa de leucocito humano y lo similar, antagonista de CCR5 se ejemplifica por SCH-351125 y lo similar, el agente farmacéutico que actúa en el VIH p24 se ejemplifica por GPG-NH2 (glicil-prolil-glicinamida) y lo similar, el inhibidor de fusión VIH se ejemplifica por FP-21399 (1,4-bis[3-[(2,4-diclorofenil)carbonilamino]-2-oxo-5,8-disodium sulfonil]naftil-2,5-dimetoxifenil-1,4-dihidrazona), T-1249, Construcción

Polimerica Sintética No3, pentafusida, FP-21399, PRO-542, Enfuvirtida y lo similar, agonista o antagonista de IL-2 se ejemplifica por interleucin-2, Imunace(R), Proleukin(R), Multikine(R), Ontak(R) y lo similar, el antagonista de TNF-α se ejemplifica por Thalomid(R) (talidomida), Remicade(R) (infliximab), sulfato de curdlan y lo similar, el inhibidor de α-glucosidasa se ejemplifica por Bucast(R) y lo similar, el inhibidor de fosforilasa de nucleósido de purina se ejemplifica por peldesina (2-amino-4-oxo-3H,5H-7-[(3-piridil)metil]pirrolo[3,2-d]pirimidina) y lo similar, el agonista o inhibidor de apoptosis se ejemplifica por Arkin Z(R), Panavir(R), Coenzima Q10 (2-deca(3-metil-2-butenilen)-5,6-dimetoxi-3-metil-p-benzoquinona) y lo similar, el inhibidor de colinesterasa se ejemplifica por Cognex(R) y lo similar, y inmunomodulador se ejemplifica por Imunox(R), Prokine(R), Met-encefalin (6-de-L-arginina-7-de-L-arginina-8-de-L-valinamida-adrenorfin), WF-10 (la solución tetraclorodecaóxido diluída 10-veces), Perthon, PRO-542, SCH-D, UK-427857, AMD-070, AK-602 y lo similar.

Además, Neurotropin(R), Lidakol(R), Ancer 20(R), Ampligen(R), Anticort(R), Inactivin(R) y lo similar, PRO-2000, gen Rev M10, célula T citotóxica específica de VIH (inmunoterapia de CTL, terapia 080 protocolo ACTG, terapia del gen CD4-ξ), proteína de enlace a SCA, complejo RBC-CD4, Motexafin gadolinium, GEM-92, CNI-1493, (±)-FTC, Ushercell, D2S, BufferGel(R), VivaGel(R), gel vaginal Glyminox, lauril sulfato de sodio, 2F5, 2F5/2G12, VRX-496, Ad5gag2, BG-777, IGIV-C, BILR-255 y lo similar son ejemplificados.

Como los "otros agentes anti-VIH" y "otro producto activo anti-VIH" a ser usado para una terapia de combinación de múltiples drogas con el compuesto de la presente invención, los preferidos son un inhibidor de transcriptasa inversa y un inhibidor de proteasa. Dos o tres, o incluso un número mayor de agentes

farmacéuticos puede ser utilizado en combinación, en donde es preferible una combinación de agentes farmacéuticos que posean mecanismos de acción diferentes de una de modalidades de realización. Además, es preferible la selección de agentes farmacéuticos libres de duplicación de efectos colaterales producidos por medicamento.

La combinación específica de agentes farmacéuticos incluye una combinación de un grupo que consiste de Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine, Indinavir, Nelfinavir, Atanazavir, Ritonavir+Indinavir, Ritonavir+Lopinavir, Ritonavir+Saquinavir, Didanosine+Lamivudina, Zidovudina+Didanosina, Stavudina+Didanosina, Zidovudina+Lamivudina, Stavudina+Lamivudina, y Emtriva y el compuesto 4-oxoquinolina [I] de la presente invención ("Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults end Adolescents. Del 13 de agosto de 2001). Es particularmente preferible, dos terapias de droga por combinación con Efavirenz, Indinavir, Nelfinavir, Tenofovir, Emtricitabina, Zidovudina y Lamivudina, y tres terapias de droga por combinación con Zidovudina+Lamivudina, pueden mencionarse Tenofovir+Lamivudina, Tenofovir+Zidovudina, Tenofovir+Efavirenz, Tenofovir+Nelfinavir, Tenofovir+Indinavir, Tenofovir+Emtricitabina, Emtricitabina+Lamivudina, Emtricitabina+Zidovudina, Emtricitabina+Efavirenz, Emtricitabine+Nelfinavir, Emtricitabina+Indinavir, Nelfinavir+Lamivudina, Nelfinavir+Zidovudina, Nelfinavir+Efavirenz, Nelfinavir+Indinavir, Efavirenz+Lamivudina, Efavirenz+Zidovudina, y Efavirenz+Indinavir.

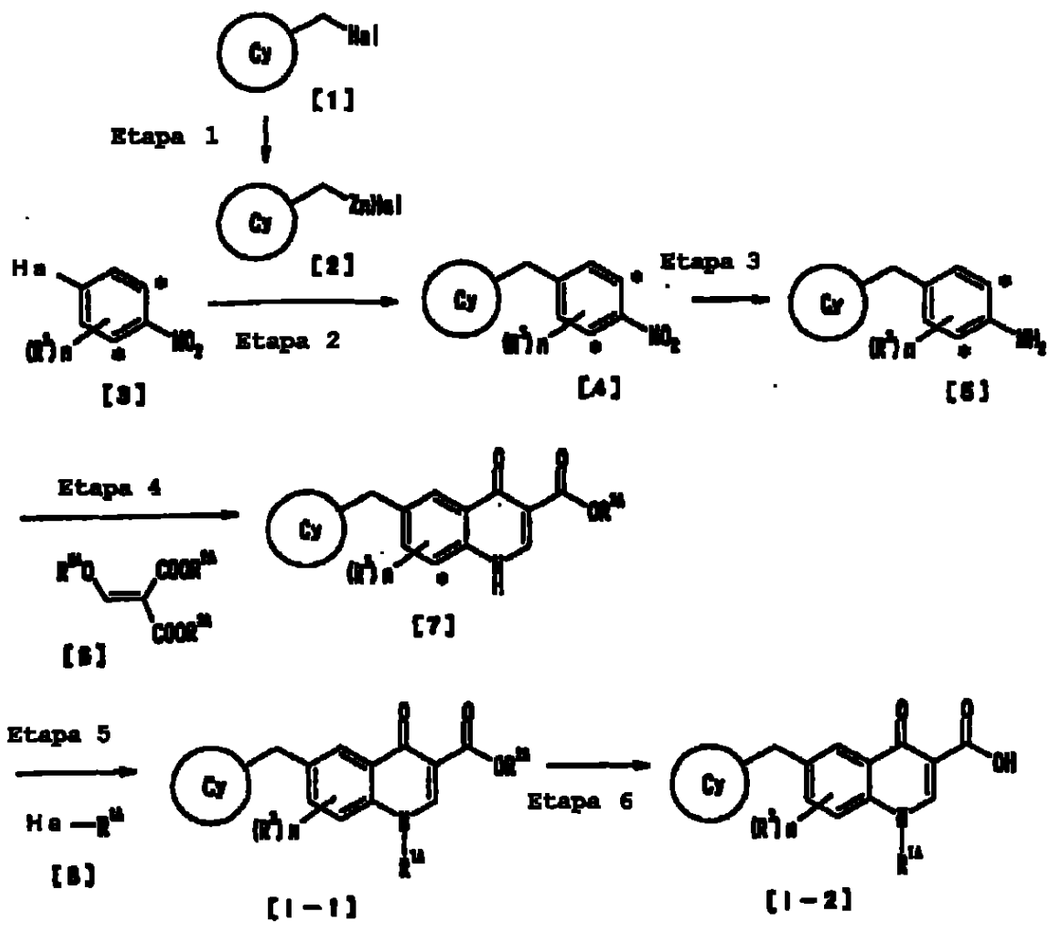
Se ilustran algunos ejemplos de los métodos de producción de los compuestos uilizados para la modalidad de realización de la presente invención en lo siguiente. Sin embargo, el método para producción de los compuestos de la

presente invención no está limitado a estos ejemplos.

Aún en ausencia de descripción del método de producción, la producción eficaz puede ser realizada, cuando sea necesario, introduciendo un grupo protector en un grupo funcional seguido por la desprotección en una etapa subsiguiente, usando un compuesto con un grupo funcional como precursor en cada etapa y convirtiendo el grupo en un grupo funcional buscado en una etapa adecuada, intercambiando el orden de métodos y etapas de producción respectivos, o por otro método.

Los pasos en cada etapa pueden ser aplicados por un método típico, en donde el aislamiento y purificación es realizado seleccionando o combinando los métodos convencionales según sea necesario, tal como cristalización, recristalización, destilación, particinado, cromatografía sobre gel de sílice, HPLC preparativa y lo similar.

Método de producción 1-1



en donde Hal es un átomo halógeno tal como el átomo de cloro, átomo de bromo y lo similar; Hal1 es un átomo halógeno tal como el átomo de bromo, átomo de iodo y lo similar; R^{1A} es "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B" definidos precedentemente; R^{2A} es "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente es preferentemente grupo metilo o grupo etilo; en el compuesto [6], cada R^{2A} puede ser diferente pero preferentemente es el mismo; $(R^3)_n$ es un sustituyente de cualquiera de R^{31}, R^{32} y R^{33} que pueden ser iguales o diferentes; n es un entero de valor 1 a 3; en donde el sustituyente de R^3 no sustituye simultáneamente a los dos

cualquiera de R^{31}, R^{32} y R^{33} que pueden ser iguales o diferentes; n es un entero de valor 1 a 3; en donde el sustituyente de R^3 no sustituye simultáneamente a los dos las posiciones *, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

Etapa 1

Bajo una corriente de argón o nitrógeno, se hace reaccionar polvo de zinc y 1,2-dibromoetano en un solvente con calentamiento, y se agrega cloruro de trimetilsililo para permitir la reacción. Entonces, a la solución de reacción se agrega una solución de compuesto [1] para permitir la reacción para producir el compuesto [2].

Como los solventes preferibles, pueden mencionarse solventes de éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF) y lo similar; los solventes de hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar.

Etapa 2

El compuesto [2] se hace reaccionar con el compuesto [3] en un solvente en la presencia de un catalizador y, cuando sea necesario, un ligando como trifenilfosfina, tri(2-furil)fosfina y lo similar, y bajo una corriente de argón o nitrógeno con enfriamiento o con calentamiento para producir el compuesto [4].

Como catalizador, pueden mencionarse catalizadores de paladio tales como bis(dibencilidenacetona)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio, dicloroetilenediamine paladio, acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio y lo similar, catalizador de níquel y lo similar.

Como los solventes preferibles, pueden mencionarse solventes de éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF) y lo

similar; los solventes de hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar.

Etapa 3

El compuesto [4] es reducido por un método convencional tal como reducción con cinc o hierro bajo condiciones neutras o alcalinas; hierro y ácido; estaño o cloruro de estaño(II) y ácido clorhídrico conc.; sulfuro alcalino; hidrosulfito alcalino y lo similar, reducción catalítica bajo una atmósfera de hidrógeno, y lo similar para producir el compuesto [5].

Por ejemplo, para el compuesto [4] se agrega ácido acético y polvo de zinc con enfriamiento, y la mezcla se hace reaccionar a la temperatura ambiente por producir el compuesto [5]. Alternativamente, se agrega paladio-carbono a una solución de compuesto [4] en un solvente mixto de THF y metanol y la mezcla se hace reaccionar bajo una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente por producir el compuesto [5].

Etapa 4

El compuesto [5] se hace reaccionar con el compuesto [6] en un solvente con calentamiento.

Como los solventes preferibles, se indican solventes de alcoholes como metanol, etanol, n-porpanol, isopropanol y lo similar; los solventes de hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los solventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y lo similar; solventes de éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar y mezclas de estos solventes.

Luego, después de la eliminación del solvente, el residuo se hace

reaccionar en un solvente tal como difenil éter o una mezcla de difenil éter y difenilo, tal como "Dowtherm A" (marca registrada, Fluka) y lo similar, con calentamiento para producir el compuesto [7].

Etapa 5

El compuesto [7] se hace reaccionar con el compuesto [8] en un solvente en la presencia de una base para producir el compuesto [I-1].

Como la base, puede mencionarse carbonato de potasio, carbonato de sodio, el hidruro de litio, el hidruro de sodio, hidruro de potasio y lo similar, dando preferencia al carbonato de potasio.

Como solventes, pueden mencionarse solventes de hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los solventes de éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar; los solventes polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y lo similar y una mezcla de éstos solventes.

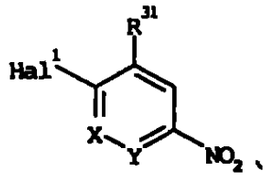
Etapa 6

El compuesto [I-1] se somete a hidrólisis en un solvente a la temperatura ambiente o con calentamiento bajo condiciones básicas con hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y lo similar, o bajo condiciones ácidas con ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y lo similar para dar el compuesto [I-2].

Como los solventes, pueden mencionarse los solventes de alcoholes tales como metanol, etanol, n-porpanol, isopropanol y lo similar; los solventes de hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los solventes halogenados tales como diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y lo similar; los solventes de éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar; los solventes polares tales como

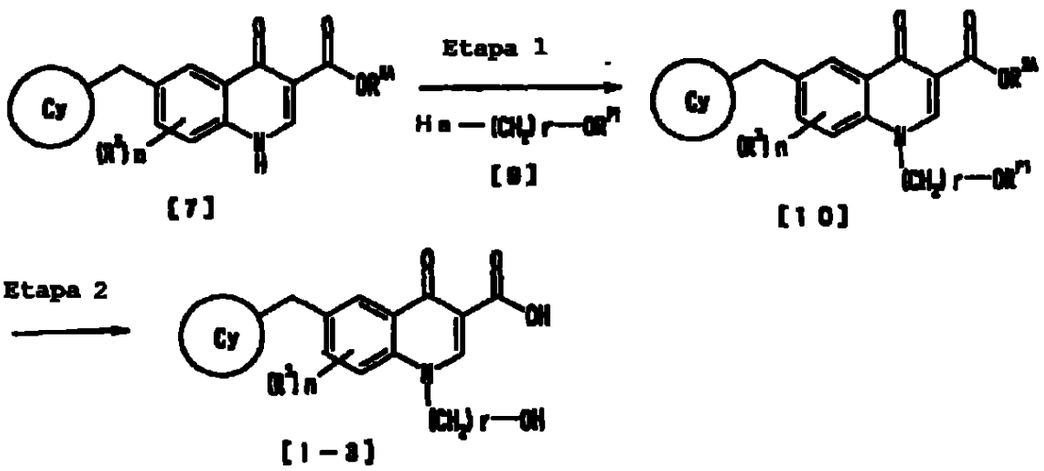
dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y lo similar; agua y la mezcla de éstos solventes.

Por una reacción en la misma manera como en el Método de Producción 1-1 usando compuesto [20] representado por



en lugar del compuesto [3], puede obtenerse el compuesto [I].

Método de producción 1-2 Ejemplo de método de producción usando el compuesto [9] en donde se ha introducido un grupo protector de hidroxilo.



en donde r es un entero de valor 1 a 6, R^{P1} es un grupo protector de hidroxilo, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

Etapa 1

El compuesto [7] que fue obtenido de la misma manera como en el Método de Producción 1-1 y el compuesto [9] se hacen reaccionar de la misma manera como en el Método de Producción 1-1, Etapa 5 para producir el compuesto [10].

Etapa 2

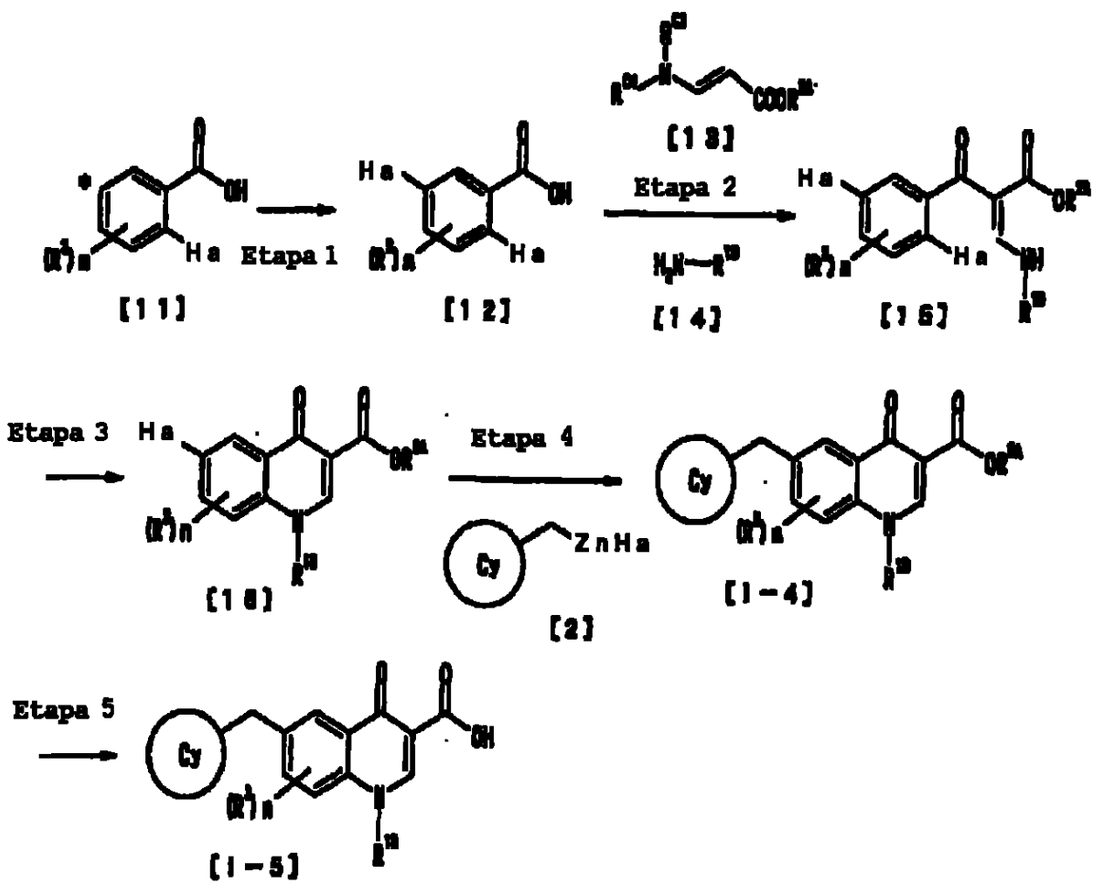
El compuesto [10] es desprotegido por un método convencional para producir el compuesto [I-3].

Como el grupo protector de hidroxilo, puede mencionarse grupo acetilo, grupo metiloxicarbonilo, grupo metoximetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo trimetilsililo, grupo terc-butildimetilsililo, grupo terc-butildifenilsililo y lo similar.

Por ejemplo, cuando R^{P1} es grupo acetilo o grupo metiloxicarbonilo, una reacción con calentamiento en la presencia de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y lo similar logra la desprotección. Un tratamiento que comprende el agregado de ácido clorhídrico conc. y calentamiento, calentamiento en amonio conc. y lo similar puede aplicarse.

Por ejemplo, cuando R^{P1} es terc-butildimetilsililo, la desprotección de grupo puede ser lograda por un tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en THF a la temperatura ambiente, un tratamiento en presencia de hidróxido de sodio en THF con calentamiento, un tratamiento con ácido acético-agua-THF a la temperatura ambiente o con calentamiento, y lo similar. En esta etapa, puede realizarse la desprotección de R^{P1} e hidrólisis de R^{2A} en dos fases.

Método de producción 2-1



en donde Hal^2 es un átomo halógeno y preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, R^{C3} y R^{C4} son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo inferior tal como grupo metilo, grupo etilo y lo similar, R^{1B} es un "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B" definidos precedentemente, un "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido precedentemente, un "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido precedentemente o "$-OR^{64m}$" definido precedentemente, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, en donde el sustituyente denominado R^3 no es sustituido en la

posición *.

Etapa 1

En la presente, Hal^1 es preferentemente bromo o iodo, y el compuesto [12] puede obtenerse por medio de una reacción de halogenación convencional.

Por ejemplo, el compuesto [11] se hace reaccionar con un agente de halogenación como N-bromosuccinimida, N-iodosuccinimida y lo similar en un solvente tal como ácido trifluorometansulfónico, ácido acético, ácido sulfúrico conc., DMF y lo similar a la temperatura ambiente o con calentamiento para producir el compuesto [12].

Etapa 2

Un haluro ácido se obtiene por un método convencional mediante, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto [12] con calentamiento con un agente de halogenación tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y lo similar, en un solvente tal como solventes de hidrocarburo (por ejemplo, tolueno, xileno etc.); solventes halogenados (por ej., diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano etc.); acetato de etilo y lo similar.

En la presente, por ejemplo, cuando se utiliza cloruro de tionilo como agente de halogenación, puede agregarse una cantidad catalizadora de DMF.

Luego, se agrega compuesto [13] para permitir la reacción en un solvente en presencia de una base como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potasio, piridina y lo similar a la temperatura ambiente o con calentamiento después que el compuesto resultante se hace reaccionar con el compuesto [14] a la temperatura ambiente o con calentamiento para producir el compuesto [15].

Como solvente, pueden mencionarse solventes de hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los solventes halogenados

tales como diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y lo similar; los solventes de éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar; los solventes polares tales como acetonitrilo y lo similar, acetato de etilo y una mezcla de éstos solventes.

Etapa 3

El compuesto [15] se hace reaccionar en la presencia de una base tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y lo similar, en un solvente para producir el compuesto [16].

Como uno de los métodos de producción preferibles, compuesto [15] se puede hacer reaccionar en la presencia de 1,8-diazaciclo[5.4.0]-7-undeceno en un solvente a temperatura ambiente o con calentamiento para producir el compuesto [16].

Como el solvente, pueden mencionarse solventes de hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los solventes halogenados tales como diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y lo similar; los solventes de éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar; los solventes polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y lo similar y una mezcla de éstos solventes.

Etapa 4

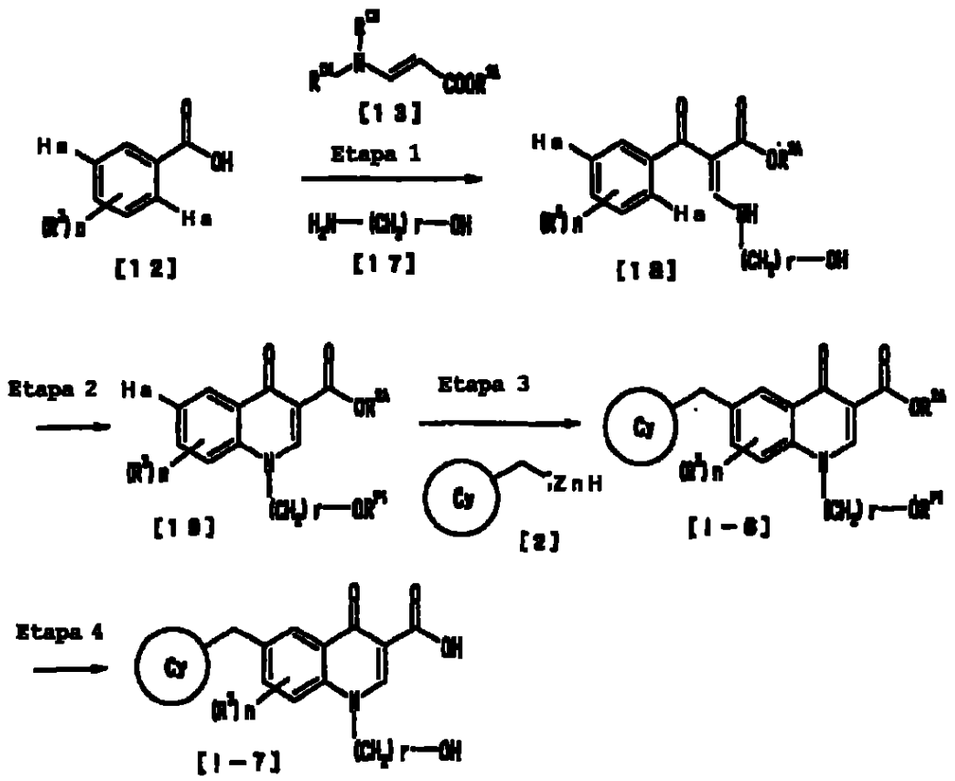
El compuesto [16] se hace reaccionar con el compuesto [2] de la misma manera como en el Método de producción 1-1, Etapa 2 para producir el compuesto [I-4].

Etapa 5

El compuesto [I-4] se somete a la hidrólisis de la misma manera como en el

Método de producción 1-1, Etapa 6 para producir el compuesto [I-5].

Método de la producción 2-2 Ejemplo de método de producción que comprende la introducción y eliminación de grupo protector hidroxilo



en donde cada símbolo es igual al definido anteriormente.

Etapa 1

El compuesto [12] que se obtuvo de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 1 se hace reaccionar con el compuesto [13] y compuesto [17] de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 2 para producir el compuesto [18].

Etapa 2

Un grupo protector se introduce en el grupo hidroxilo de compuesto [18] por un método convencional y entonces el compuesto es ciclizado de la misma

manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 3 para producir el compuesto [19].

Alternativamente, el compuesto [18] es ciclizado de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 3 y entonces un grupo protector se introduce en el grupo hidroxilo por un método convencional para producir el compuesto [19].

Por ejemplo, cuando R^{P1} es un grupo terc-butildimetilsililo, el compuesto [18] se puede hacer reaccionar con imidazol y cloruro de terc-butildimetilsililo en un solvente tal como DMF y tolueno a la temperatura ambiente.

Cuando R^{P1} es un grupo metoxicarbonilo, el compuesto [18] se puede hacer reaccionar con piridina y clorocarbonato de metilo en un solvente tal como cloroformo con enfriamiento o a la temperatura ambiente.

Un método de producción similar puede usarse para NH_2-R^{1A}, en donde R^{1A} es un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido mediante por lo menos un grupo hidroxilo en vez del compuesto [17].

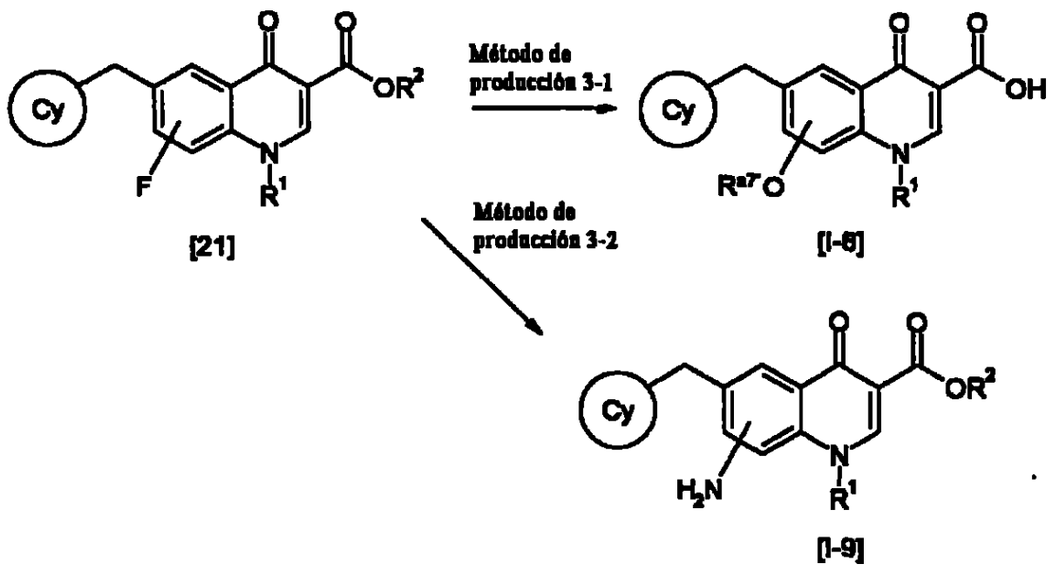
Etapa 3

El compuesto [19] se hace reaccionar con el compuesto [2] de la misma manera como en el Método de producción 1-1, Etapa 2 para producir el compuesto [I-6].

Etapa 4

El compuesto [I-6] se somete a la hidrólisis por un método convencional de la misma manera como en el Método de producción 1-2, Etapa 2 para producir el compuesto [I-7]. En esta etapa, pueden realizarse la desprotección de R^{P1} e hidrólisis de R^{2A} en dos fases.

Método de producción 3



[21] [I-8] [I-9]

en donde R^{a7} es un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

El átomo de flúor en 4-oxoquinolina puede convertirse a $-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$ ó $-NR^{a7}R^{a8}$ por una reacción con agente nucleofílico por un método convencional. Los mismos pueden convertirse además en $-NR^{a7}COR^{a9}$ ó $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$ por un método convencional.

Este método de producción es conveniente para introducir un sustituyente en la posición 7 en 4-oxoquinolina.

Método de producción 3-1

Un grupo alcoxilo se introduce en el compuesto [21] por un método convencional para producir el compuesto [I-8].

Por ejemplo, el compuesto [I-8] puede obtenerse por la reacción con alcóxido de metal con calentamiento en un solvente de alcohol tal como metanol,

etanol, porpanol, butanol y lo similar, y luego hidrólisis.

Un solvente y un alcóxido de metal necesitan ser determinados en correspondencia con un grupo alcoxilo deseado. En el caso de un grupo metoxilo, metóxido de sodio o metóxido de potasio se hace reaccionar en metanol, y en el caso de un grupo etoxilo, etóxido de sodio o etóxido de potasio se hace reaccionar en el etanol.

Método de producción 3-2

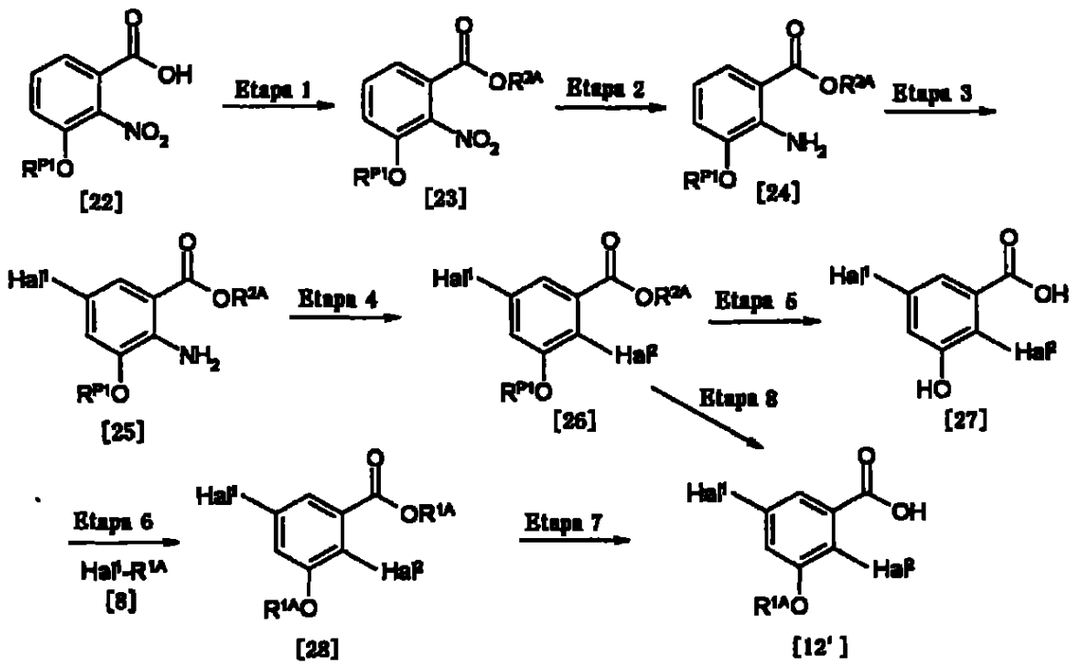
El compuesto [21] se somete a la aminación por un método convencional para producir el compuesto [I-9].

Por ejemplo, el compuesto [I-9] puede obtenerse por una reacción con una amina en un solvente orgánico inactivo tal como THF, dioxano, cloroformo, diclorometano, metanol, etanol, piridina y lo similar con calentamiento.

Además, el compuesto [I-9] también puede obtenerse por una reacción con una amina con irradiación de microonda en DMF.

Método de producción 4

Los ejemplos de los métodos de producción del compuesto intermedio [12] se ilustran a continuación.



en donde cada símbolo es igual al definido anteriormente.

Etapa 1

Un grupo protector se introduce en ácido carboxílico de compuesto [22] por un método convencional para producir el compuesto [23].

En el caso de esterificación, por ejemplo, el compuesto [23] puede obtenerse por medio de una reacción con un agente alquilación tal como ioduro de metilo y lo similar en un solvente tal como DMF, THF, tolueno y lo similar en la presencia de una base tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y lo similar.

Etapa 2

El compuesto [23] es reducido por un método convencional de la misma

manera como en el Método de producción 1-1, Etapa 3 para producir el compuesto [24].

Etapa 3

El compuesto [24] se somete a la halogenación por un método convencional de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 1 para producir el compuesto [25].

Etapa 4

El compuesto [25] se somete a la diazotización con nitrito de sodio y ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en agua o un solvente orgánico inactivo tal como THF, dioxano, acetato de etilo, cloroformo, diclorometano, metanol, etanol, la piridina y lo similar con enfriamiento o a la temperatura ambiente, y luego se somete a la halogenación con haluro cuproso como cloruro de cobre y lo similar y ácido clorhídrico conc. con enfriamiento o con calentamiento para producir el compuesto [26]. En la presente, Hal^2 es preferentemente un átomo de cloro.

Etapa 5

El grupo hidroxilo del compuesto [26] es desprotegido por un método convencional para dar el compuesto [27].

Por ejemplo, cuando R^{P1} es un grupo metilo, el compuesto [27] puede obtenerse por la reacción con tribromuro de boro en diclorometano con enfriamiento.

Etapa 6

El compuesto [27] se hace reaccionar con el compuesto [8] en la presencia de una base en un solvente para producir el compuesto [28].

Como el compuesto [8], puede mencionarse por ejemplo, agente de alquilación tal como ioduro de etilo y lo similar.

Como la base, puede mencionarse carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y lo similar, dando preferencia al carbonato de potasio.

Como solvente, pueden mencionarse solventes de alcoholes tales como metanol, etanol, n-porpanol, isopropanol y lo similar; solventes de hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los solventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y lo similar; los solventes de éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar; los solventes polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y lo similar; agua y mezclas de los mismos solventes.

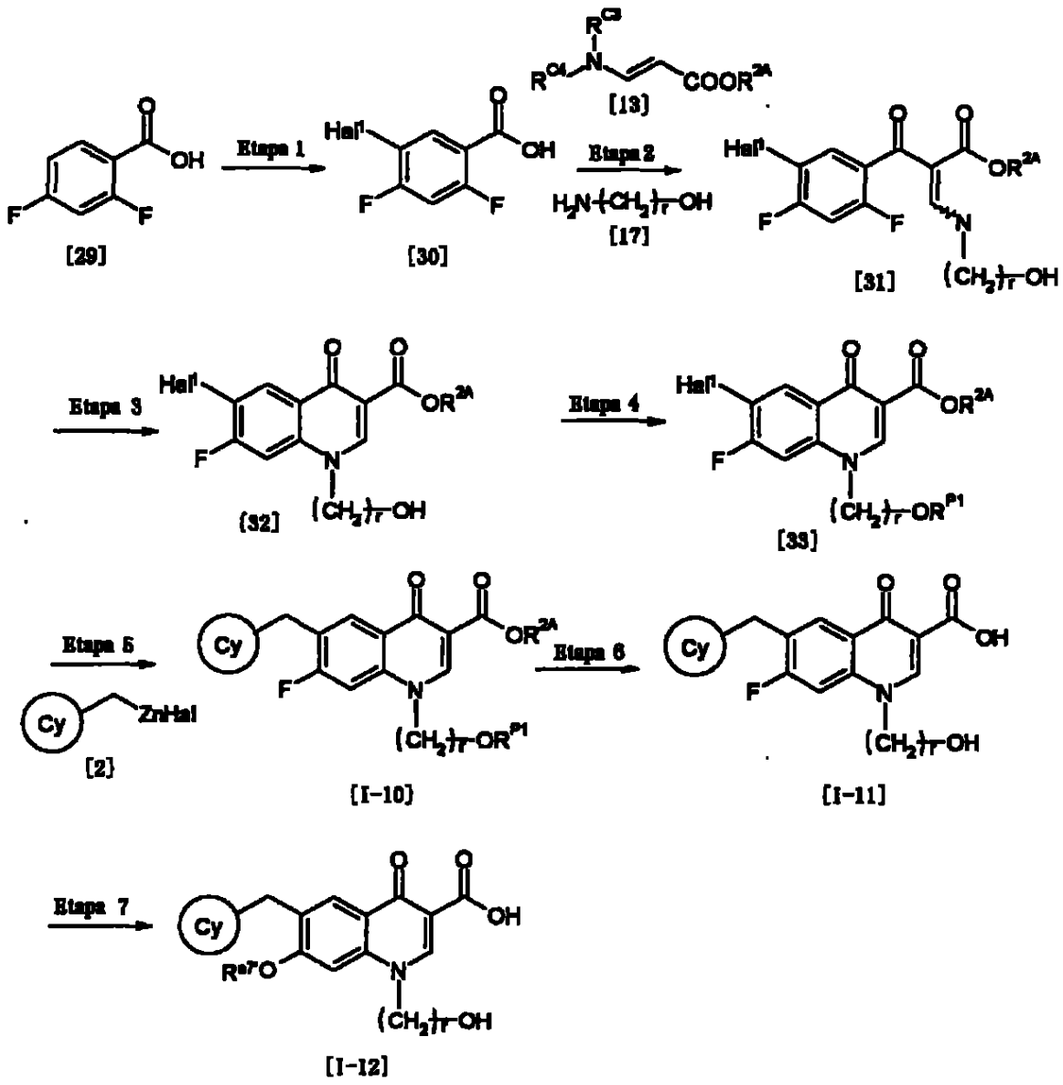
Etapa 7

El compuesto [28] se somete a la hidrólisis por un método convencional de la misma manera como en el Método de producción 1-1, Etapa 6 para producir el compuesto [12'].

Etapa 8

Cuando R^{P1} en el compuesto [26] es el sustituyente deseado, el compuesto [12'] puede obtenerse de la misma manera como en la Etapa 7.

Método de producción 5



en donde cada símbolo es igual al definido anteriormente.

Etapa 1

El compuesto [29] se somete a la halogenación por un método convencional de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 1 para producir el compuesto [30].

Etapa 2

El compuesto [30] se hace reaccionar con el compuesto [13] y compuesto

[17] de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 2 para producir el compuesto [31].

Etapa 3

El compuesto [31] se hace reaccionar de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 3 para producir el compuesto [32].

Etapa 4

El compuesto [32] se hace reaccionar de la misma manera como en el Método de producción 2-2, Etapa 2 para producir el compuesto [33].

Etapa 5

El compuesto [33] se hace reaccionar con el compuesto [2] en manera similar al Método de producción 1-1, Etapa 2 para producir el compuesto [I-10].

Etapa 6

El compuesto [I-10] se somete a la hidrólisis de la misma manera como en el Método de producción 1-2, Etapa 2 para producir el compuesto [I-11].

Etapa 7

El compuesto [I-12] puede obtenerse introduciendo un grupo alcoxilo en el compuesto [I-11] por un método convencional de una manera similar como en el Método de producción 3-1.

El compuesto 4-oxoquinolina representado por la fórmula [I] de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un método de la producción se explica en detalle con referencia a los Ejemplos los cuales no deberán ser interpretados como restrictivos.

Ejemplo de referencia 1

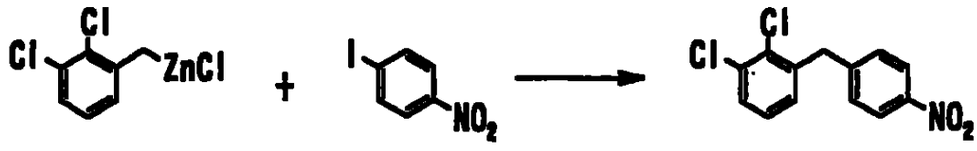
Preparación de una solución de cloruro de 2,3-diclorobencilzinc en THF



Bajo una corriente de argón, a una suspensión de polvo de zinc (55,1 g; 843 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 56 ml) se agregó 1,2-dibromoetano (2,9 ml; 33,8 mmol) y la mezcla fue calentada bajo reflujo por 5 min. Entonces, se agregó cloruro de trimetilsililo (8,6 ml; 67,5 mmol) a 0°C y la mezcla fue agitada a 0°C por 5 min después de que una solución de cloruro 2,3-diclorobencilo (82,4 g; 421m7 mmol) en THF (330 ml) se agregó por gotas con enfriamiento con hielo. Después de la realización del agregado por gotas, la mezcla fue calentada a temperatura ambiente y se agitó por 1 hr para dar una solución de cloruro de 2,3-diclorobencilzinc en THF.

Ejemplo 1-1 Síntesis de ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Etapa 1 Síntesis de 1,2-dicloro-3-(4-nitrobencil)benceno



Bajo una corriente de argón, bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (3,2 g; 5,6 mmol) y tri(2-furil)fosfina (2,6 g; 11,2 mmol) se disolvieron en THF (310 ml). A esta solución se agregó por gotas una solución de cloruro de 2,3-diclorobencilzinc (421,7 mmol) en THF que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 con enfriamiento con hielo a través de una cánula, y entonces se agregó una solución de 4-iodonitrobenceno (70,0 g; 281 mmol) en THF (700 ml) por gotas. Después de agitación a la temperatura ambiente por 2 hrs, la solución acuosa de cloruro de amonio se agregó a la solución de reacción y la mezcla fue filtrada a través de Celite. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada

con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el sólido precipitado durante la concentración fue recolectado por filtración. El filtrado se concentró de nuevo bajo presión reducida y el sólido precipitado durante la concentración fue recolectado por filtración. Se combinaron los sólidos obtenidos por la filtración, se lavaron con n-hexano y fueron secados en vacío para dar un producto objeto (60,2 g, rendimiento 76%) como un sólido castaño pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 4,24(2H;s); 7,09(1H;d;J=7,7Hz); 7,18 (1H; dd; J=7,8Hz; 7,9Hz); 7,32(2H;d;J=8,9Hz); 7,40(1H; d; J=8,0Hz); 8,15(2H; d; J=8,7Hz)

EM(ESI): M^- 280

Etapa 2 Síntesis de 4-(2,3-diclorobencil)fenilamina



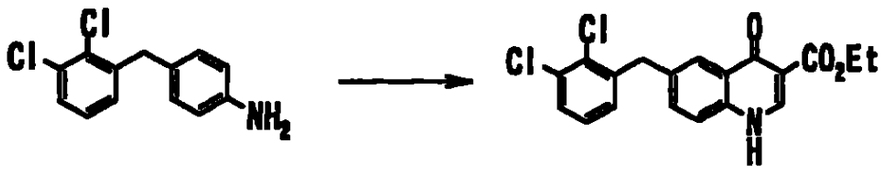
1,2-Dicloro-3-(4-nitrobencil)benceno (25,0 g; 88,6 mmol) que se obtuvo en Etapa 1 se disolvió en ácido acético (400 ml) y se agregó polvo de zinc (70 g; 1,1 mol) por porciones a 0°C. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 1 hr. La mezcla de reacción fue filtró a través de Celite y fue lavada con etanol. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el sólido precipitado durante la concentración fue recolectado por filtración. El sólido obtenido por filtración fue lavado con dietil éter, y se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). Una solución acuosa 4N de hidróxido de sodio fue agregada para neutralizar la capa acuosa. La capa orgánica fue separada, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron combinadas, se lavaron con agua y solución salina saturada, y fueron secadas sobre sulfato de

sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el sólido precipitado durante la concentración fue recolectado por filtración. El sólido obtenido por filtración fue lavado con n-hexano y fue secado al vacío para dar un producto objeto (18,1 g; rendimiento 81%) como un sólido castaño pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 3,52(2H; brs); 4,01(2H; s); 6,63(2H; d; J=8,2Hz); 6,97(2H; d; J=8,1Hz); 7,02(1H; d; J=7,6Hz); 7,09(1H; dd; J=7,8Hz; 7,8Hz); 7,31(1H; d; J=7,8Hz).

MS(ESI): M^+ 252

<u>Etapa 3</u> *Síntesis de etil* 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato



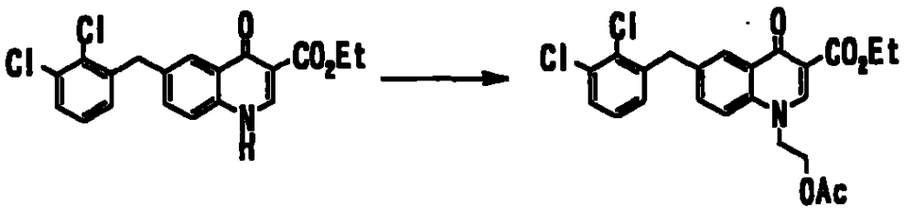
4-(2,3-diclorobencil)fenilamina (10,0 g; 39,7 mmol) que se obtuvo en la Etapa 2 se disolvió en tolueno (100 ml) y etoximetilenmalonato de dietilo (8,8 ml; 43,7 mmol) se agregó. La mezcla fue calentada bajo reflujo por 3 hrs. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y fue agregado difenil éter (100 ml) para disolver el residuo. La mezcla fue agitada con calentamiento a 250°C por 3 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó n-hexano a la solución de reacción y el precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con cloroformo y fue secado al vacío para dar un producto objeto (10,1 g; rendimiento 68%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 1,27(3H; t; J=7,1Hz); 4,20(2H; q; J=7,1Hz); 4,27(2H; s); 7,34-7,41(2H; m); 7,55-7,57(3H; m); 7,90(1H; s); 8,49(1H; d; J=6,6Hz);

12,26(1H; brs)

MS(ESI): M^+ 376.

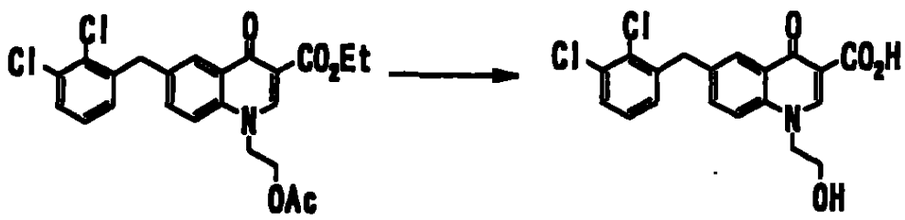
Etapa 4 Síntesis de etil 1-(2-acetoxietil)-6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato.



Etil 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato que se obtuvo en la Etapa 3 (400 mg; 1,1 mmol) se suspendió en dimetilformamida (DMF; 8 ml) y 2-bromoetil acetato (152 µl; 1,4 mmol) y se agregó carbonato de potasio (440 mg; 3,2 mmol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 80°C. Durante la agitación, se agregó dos veces 2-bromoetil acetato (152 µl; 1,4 mmol) y la mezcla fue agitada con calentamiento a 80°C por el total de 1,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó coloruro de amonio acuoso saturado a la solución de reacción, y el precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con agua y fue secado al vacío para dar un producto del objeto (468 mg, rendimiento 95%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,25(3H; t; J=9,3Hz); 1,88(3H; s); 4,20(2H; q ;J=9,3Hz); 4,27(2H; s); 4,33-4,41(2H;m); 4,59-4,62(2H;m); 7,32-7,41(3H;m); 7,54(1H;dd;J=2,9Hz;10,2Hz); 7,64(1H;dd;J=2,4Hz;11,2Hz); 7,81(1H; d; J=11,7Hz); 7,88(1H; d; J=2,4Hz); 8,57(1H; s)

Etapa 5 Síntesis de ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-quinolinecarboxólico.



Etil 1-(2-acetoxietil)-6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato que se obtuvo en la Etapa 4 (6,0 g; 13,0 mmol) se suspendió en etanol (480 ml) y 4N de solución de hidróxido de sodio acuosa (84 ml, 21 mmol) se agregó. La mezcla fue calentada bajo reflujo por 30 min. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de reacción fue concentrada en parte bajo presión reducida. El ácido clorhídrico fue agregado y el precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con agua y etanol y fue secado al vacío para dar un producto objeto (4,5 g; rendimiento 85%) como un sólido blanco.

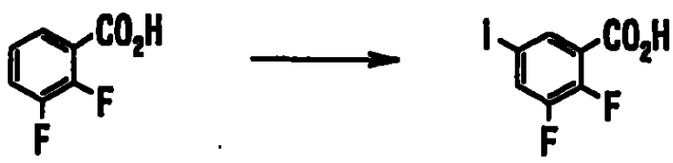
^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,75(2H; t; J=4,7Hz); 4,36(2H; s); 4,60(2H; t; J=4,8Hz); 4,98(1H; brs); 7,37-7,39(1H; m); 7,45(1H; dd; J=1,4; 7,6Hz); 7,57(1H; dd; J=1,5; 8,0Hz); 7,81(1H; dd; J=2,1; 8,9Hz); 8,02(1H; d; J=8,8Hz); 8,15(1H; d; J=1,8Hz); 8,86(1H; s); 15,18(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 392.

p.f.: 247-249°C

Ejemplo 1-2 Síntesis de ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-8-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Etapa 1 Síntesis de 2,3-difluoro-5-iodobenzoic ácido.

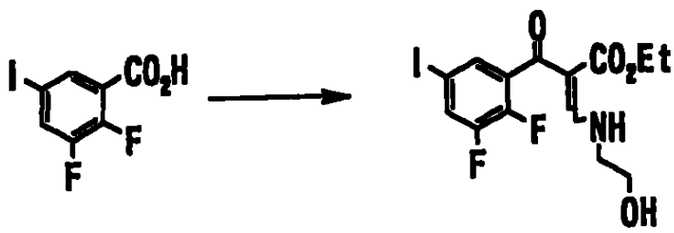


Ácido 2,3-Difluorobenzoico (5,0 g; 31,6 mmol) se disolvió en ácido trifluorometansulfónico (25 ml), y N-iodosuccinimida (8,55 g; 38s0 mmol) se agregó por porciones a 0°C bajo una corriente de argón. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 3 hrs., y la solución de reacción fue vertida en sulfito de sodio en el agua helada. La mezcla fue agitada y el precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con agua y fue secado al vacío para dar un producto objeto (7,5 g, rendimiento 84%) como un sólido rosa pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 7,74(1H; m), 8,11(1H;m)

MS(ESI): M^- 283

Etapa 2 Síntesis de etil 2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoil)-3-(2-hidroxietilamino)acrilato



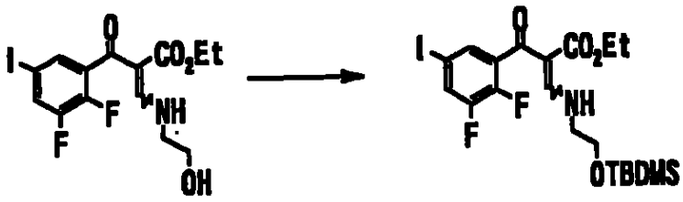
El ácido 2,3-Difluoro-5-iodobenzoico (3,0 g; 10,6 mmol) que se obtuvo en la Etapa 1 fue disuelto en tolueno, y se agregó cloruro de tionilo (3,0 ml; 41,1 mmol) y DMF (la cantidad catalizadora). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 3 hrs. La solución de reacción fue concentrada bajo presión reducida y fue agregado THF (15 ml) para disolver el residuo. La solución resultante se agregó por gotas a una solución de etil 3-dimetilaminoacrilato (1,66 g; 11,6 mmol) y trietilamina (1,77 ml; 12,7 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C

por 2,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la mezcla de reacción fue filtrada y lavada con THF (10 ml). El aminoetanol (0,77 ml; 12,7 mmol) se agregó al filtrado y la mezcla fue agitada con calentamiento a 40°C por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=2:1) para dar un producto objeto (3,8 g; rendimiento 85%) de una mezcla de forma E y forma Z como un sólido amarillo.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 0,91-1,09 (3H; m); 1,80-1,89(1H; m); 3,52-3,63(2H; m); 3,83-3,91(2H; m); 3,98-4,09(2H; m); 7,36-7,52(2H; m); 8,15(1H; d; J=14,4Hz); 9,6(0,22H; brs); 11,0(0,78H; brs).

EM(ESI): M^+ 426.

<u>Etapa 3</u> Síntesis de etil 2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoil)-3-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etilamino]acrilato



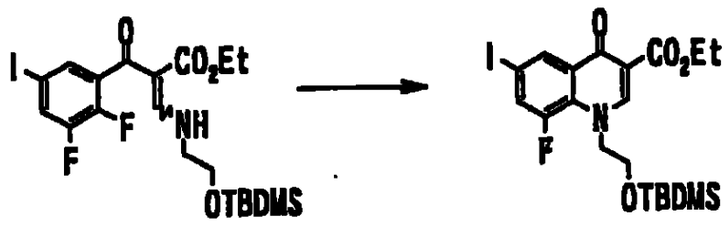
Etil 2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoil)-3-(2-hidroxietilamino)acrilato (2,0 g; 4,7 mmol) que se obtuvo en la Etapa 2 se disolvió en DMF (10 ml), imidazol (705 mg, 10.4 mmol) y se agregó cloruro de terc-butildimetilsililo (1,49 g; 9,9 mmol), y se agitó a la temperatura ambiente por 4 hrs. Se agregó agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después

de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:4) para dar un producto objeto (2,3 g; rendimiento 91%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0,07(6H;s); 0,90(9H;s); 1,07(3H; t; J=7,1Hz); 3,45-3,55(2H; m); 3,70-3,80(2H; m); 4,04(2H; q; J=7,1Hz); 7,30-7,50(2H; m); 8,14(1H; d; J=14,1Hz); 10,80-11,10(1H;m)

EM(ESI): M^+ 540.

Etapa 4 Síntesis de etil 1,4-dihidro-8-fluoro-6-iodo-1-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]-4-oxo-3-quinolincarboxilato.

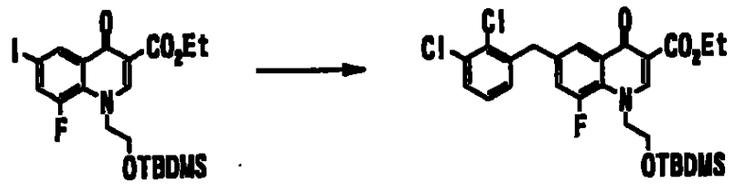


Etil 2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoil)-3-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etilamino]acrilato (2,3 g; 4,3 mmol) que se obtuvo en la Etapa 3 se disolvió en THF (25 ml) y se agregó hidruro de sodio (256 mg; 6,4 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla fue agitada a 0°C por 1 hr. Fue agregado 1N ácido clorhídrico (6,4 ml; 6,4 mmol) para neutralizar la solución de reacción. Adicionalmente fue agregada agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:2 al acetato de etilo:hexano=2:1) para dar un producto objeto (2,0 g; rendimiento 92%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,12(6H; s); 0,79(9H; s); 1,38(3H; t; J=7,1Hz); 3,90-4,00(2H; m); 4,37(2H; q; J=7,1Hz); 4,40-4,50(2H; m); 7,69(1H; dd; J=2,0Hz; 13,7Hz); 8,40(1H;s); 8,69(1H; d; J=2,0Hz)

EM(ESI): M^+ 520

Etapa 5 Síntesis de etil 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-8-fluoro-1-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]-4-oxo-3-quinolincarboxilato.



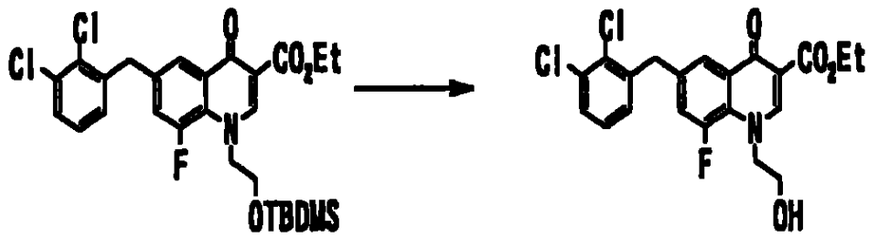
Bajo una corriente de argón, se agregó solución 1M (2,9 ml; 2,9 mmol) de cloruro de 2,3-diclorobencilzinc en THF que se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo de referencia 1 a THF (20 ml), y bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (22 mg, 0,039 mmol), tri(2-furil)fosfina (18 mg, 0,077 mmol) y se agregó etil 1,4-dihidro-8-fluoro-6-iodo-1-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]-4-oxo-3-quinolincarboxilato (1,0 g; 1,9 mmol) que se obtuvo en la Etapa 4. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 17 hrs, y luego se agregó una solución (1,0 ml; 1,0 mmol) de cloruro de 2,3-diclorobencilzinc en THF. La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de cloruro de amonio acuosa saturada se agregó a la solución de reacción y los materiales insolubles fueron separados por filtración con Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica fue lavada con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:1), y luego por PTLC

(acetato de etilo:cloroformo=1:2) para dar un producto objeto (562 mg, rendimiento 53%) como un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,13(6H; s); 0,79(9H; s); 1,38(3H; t; J=7,1Hz); 3,90-4,00(2H;m); 4,23(2H;s); 4,37(2H; q; J=7,1Hz); 4,40-4,50(2H;m); 7,10-7,50(4H;m); 8,20-8,30(1H;m); 8,39(1H;s)

EM(ESI): M^+ 552

Etapa 6 Síntesis de etil 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-8-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato.



Etil 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-8-fluoro-1-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]-4-oxo-3-quinolincarboxilato (350 mg, 0,63 mmol) que se obtuvo en la Etapa 5 se disolvió en THF (25 ml) y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1M solución de THF; 1,9 ml; 1,9 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 1 hr. Se agregó agua a la solución de reacción y el precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con agua y fue secado al vacío para dar un producto objeto (279 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,27(3H;t;J=7,1Hz); 3,65-3,80(2H;m); 4,21(2H;q;J=7,1Hz); 4,40-4,50(2H;m); 4,99(1H;m); 7,30-7,90(5H;m); 8,47(1H;s)

EM(ESI): M^+ 438

Etapa 7 Síntesis de ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-8-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-quinolinecarboxílico.



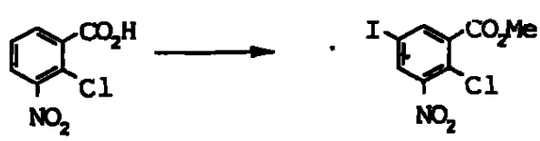
Etil 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-8-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato (80 mg; 0,18 mmol) que se obtuvo en la Etapa 6 se disolvió en una mezcla de etanol (2 ml) y THF (1 ml), y se agregó 1N solución de hidróxido de sodio acuosa (1 ml, 1,0 mmol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 60°C por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó 10% solución de ácido cítrica acuosa a la solución de reacción. El precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con 30% etanol acuoso y fue secado al vacío para dar un producto objeto (70 mg, rendimiento 93%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,78 (2H; m); 4,35 (2H; s); 4,64 (2H; m); 5,00 (1H; m); 7,39 (2H; m); 7,47 (1H; m); 7,58 (1H; m); 8,00 (1H; m); 8,81 (1H; s); 14,80 (1H; s)

EM (ESI): M^+409

Ejemplo 3-38

Etapa 1

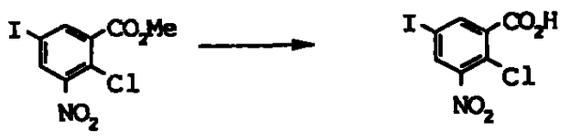


Ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico (6,00 g; 29,77 mmol) se disolvió en ácido trifluorometansulfónico (40 ml) y se agregó N-iodosuccinimida (7,37 g; 32,76 mmol) por porciones a 0°C. La mezcla fue agitada a 40°C por 4 hrs y la solución

de reacción se agregó al agua helada. Después de agitación, el precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con agua y fue secado al vacío. El sólido obtenido se disolvió en metanol (50 ml), se agregó ácido sulfúrico conc. (cantidad catalizadora), y la mezcla fue calentada bajo reflujo por 5,5 hrs. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:4) para dar un producto objeto (5,35 g; rendimiento 53%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 3,98(3H; s); 8,11 (1H; d; J=2,1Hz); 8,24 (1H; d; J=2,1Hz)

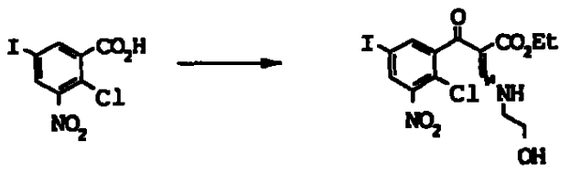
Etapa 2



El compuesto (5,35 g; 15,67 mmol) que se obtuvo en la Etapa 1 se disolvió en metanol (25 ml) y se agregó 4N solución de hidróxido de potasio acuosa (10,00 ml; 4,00 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 30 min. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó 1N ácido clorhídrico a la solución de reacción y el sólido precipitado fue recolectado por filtración y fue secado al vacio para dar un producto objeto (4,99 g; rendimiento 97%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 8,14 (1H; d; J=2,0Hz); 8,39 (1H; d; J=2,1Hz)

Etapa 3

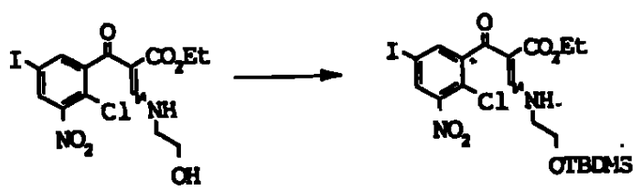


El compuesto (4,99 g; 15,24 mmol) que fue obtenido en la Etapa 2 se

disolvió en tolueno (50 ml), y cloruro de tionilo (5.00 ml, 68.54 mmol) y se agregó dimetilformamida (la cantidad catalizadora). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y fue agregado tetrahidrofurano (80 ml) para disolver el residuo. La solución resultante se agregó por gotas a una solución de etil 3,3-dimetilaminoacrilato (2,29 g; 16,00 mmol) y trietilamina (2,55 ml; 18,30 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 10 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó aminoetanol (1,10 ml; 18,23 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla fue agitada con calentamiento a 40°C por 1,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó el agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por la cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=2:1) para dar un producto objeto (5,35 g, rendimiento 75%) de una mezcla de forma E y forma Z como un sólido amarillo.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0,82-1,01 (3H; m); 3,63 (2H; br); 3,85-4,06 (4H; m); 7,65-7,68 (1H; m); 8,02-8,06 (1H; m); 8,21-8,36 (1H; m); 9,78 (0,16H; br); 11,15 (0,84H; br).

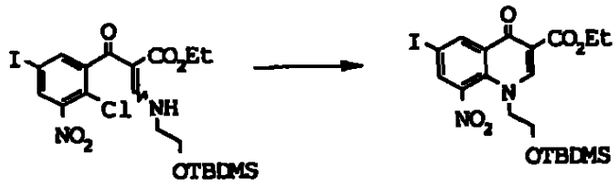
Etapa 4



El compuesto (5,35 g; 11,42 mmol) que fue obtenido en la Etapa 3 se

disolvió en dimetilformamida (50 ml), e imidazol (1,71 g; 25,12 mmol) y se agregó cloruro de terc-butildimetilsililo (3,62 g; 24,02 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 30 min. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la concentración bajo presión reducida produce un producto en bruto (7,10 g) como un sólido amarillo pálido.

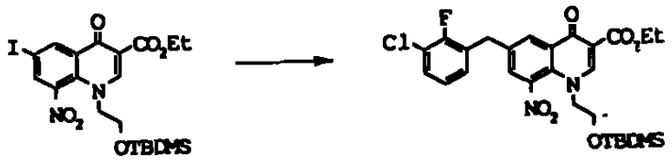
Etapa 5



El producto en bruto (7.10 g) que se obtuvo en la Etapa 4 se disolvió en tetrahidrofurano (70 ml) y se agregó el hidruro de sodio (731 mg, 18,27 mmol) con enfriamiento por hielo. La mezcla fue agitada a 0°C por 45 min. Se agregó 1N ácido clorhídrico (18,3 ml) y agua a la solución de reacción y se agitó después que la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y fue purificado por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para dar un producto objeto (5,58 g; rendimiento 84%) como un sólido amarillo.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,14 (6H; s); 0,73 (9H; s); 1,39 (3H; t; J=7,1Hz); 3,74 (2H; t; J=4,6Hz); 4,02 (2H; t; J=4,6Hz); 4,39 (2H; q; J=7,1Hz); 8,13 (1H; d; J=2,2Hz); 8,50 (1H; s); 9,02 (1H; d; J=2,2Hz)

Etapa 6



El compuesto (5,00 g; 9,15 mmol) que fue obtenido en la Etapa 5 se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (105 mg, 0,18 mmol) y tri(2-furil)fosfina (85 mg; 0,37 mmol) se agregó bajo una corriente de argón. Una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (11,90 mmol) en tetrahidrofurano preparado según lo mencionado en el Ejemplo 4-32, Etapa 4 se agregó por gotas a 60°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue calentada bajo reflujo por 4 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de cloruro de amonio acuosa saturada se agregó a la solución de reacción y el material insoluble fue separado por filtración con Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:2 a 1:1) para dar un producto objeto (2,67 g; rendimiento 52%) como un aceite castaño.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,19 (6H; s); 0,70(9H; s); 1,39 (3H; t; J=7,1Hz); 3,73 (2H; t; J=4,6Hz); 4,03 (2H; t; J=4,6Hz); 4,14 (2H; s); 4,38 (2H; q; J=7,1Hz); 7,02-7,14 (2H; m); 7,29-7,35 (1H; m); 7,73 (1H, d, J=2,2Hz), 8,50 (1H, s), 8,59 (1H, s)

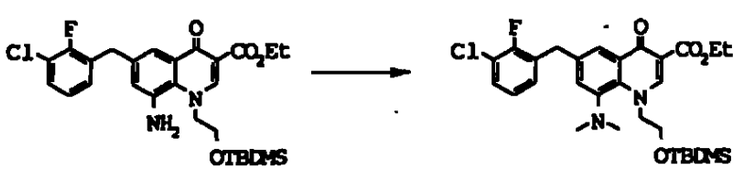
Etapa 7



El compuesto (1,00 g; 1,79 mmol) que fue obtenido en la Etapa 6 se disolvió en ácido acético (20 ml) y se agregó polvo de zinc (1,16 g; 17,76 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 4 hrs. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se agregó carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado al filtrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado, agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo). Al residuo obtenido se agregó etil éter y la mezcla fue sonificada. Después de la filtración, fue secado vacío para dar un producto objeto (730 mg, rendimiento 77%) como un sólido naranja pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,06 (6H; s); 0,77(9H; s); 1,41(3H; t; J=7,1Hz); 4,01 (2H; s); 4,08 (2H; t; J=4,7Hz); 4,39 (2H; q; J=7,1Hz); 4,50 (2H; brs); 4,75 (2H; t; J=4,7Hz); 6,81 (1H; s); 6,94-7,08 (2H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 7,91 (1H, s), 8,34 (1H, s)

Etapa 8



El compuesto (100 mg, 0,19 mmol) que fue obtenido en la Etapa 7 se disolvió en el dimetilformamida (2 ml), y ioduro de metilo (0,029 ml; 0,47 mmol) y

se agregó hidruro de sodio (23 mg, 0,56 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 2 hrs. Una solución 10% de ácido cítrica acuosa se agregó a la mezcla de reacción, y la mezcla fue agitada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y fue sometido a la cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=2:1) para dar un producto toscamente purificado (45 mg) como un sólido rojo pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,33 - -0,29 (6H; m); 0,64-0,69 (9H; m); 1,23-1,41(3H; m); 2,66-2,70 (6H; m); 3,55-3,59 (2H; m); 4,36-4,42 (4H; m); 4,82-4,96 (2H; m); 6,96-7,11 (2H; m); 7,23-7,30(2H; m); 8,16-8,15 (1H, m), 8,40-8,66 (1H, m),

Etapa 9



El compuesto toscamente purificado (45 mg) que se obtuvo en la Etapa 8 se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml), y se agregó 1M de solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,00 ml; 1,00 mmol) en THF. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 5 min. A la solución de reacción se agregó etanol (1 ml) y 1N solución de hidróxido de sodio acuosa (1 ml; 1,00 mmol), y la mezcla fue calentada bajo reflujo por 2 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó 10% solución de ácido cítrico acuosa a la solución de reacción. La mezcla fue agitada y se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica fue lavada con solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la

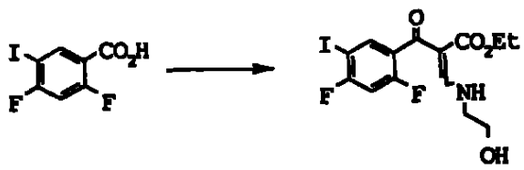
filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y sometido a la cromatografía de gel de sílice (cloroformo:metanol:ácido acético=10:1:0,1) para dar un producto toscamente purificado. Al producto toscamente purificado se agregó etanol acuoso y la mezcla fue sonificada. Después de la filtración, el filtrado fue secado al vacío para dar un producto objeto (22 mg, rendimiento 27%) como un sólido beige.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,67 (6H; s); 3,39 (2H; m); 4,21 (2H; s); 4,72 (1H; t); 4,97 (2H; t); 7,20-7,22 (1H; m); 7,40-7,50 (2H; m); 7,65 (1H; s); 7,84 (1H; s); 15,10 (1H; s),

EM(ESI): M^+ 419.

Ejemplo 3-62

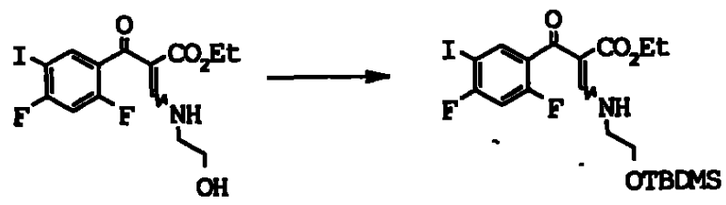
Etapa 1



El ácido 2,4-Difluoro-5-iodobenzoico (3,00 g; 10,60 mmol) que fue obtenido en el Ejemplo 4-33, Etapa 1 se disolvió en tolueno (10 ml), y cloruro de tionilo (3,00 ml; 41,10 mmol) y se agregó dimetilformamida (cantidad catalizadora). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1,5 hrs. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y fue agregado tetrahidrofurano (15 ml) para disolver el residuo. La solución resultante se agregó por gotas a una solución de etil 3,3-dimetilaminoacrilato (1,66 g; 11,60 mmol) y trietilamina (1,77 ml; 12,70 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 2,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la mezcla de reacción fue filtrada y lavada con tetrahidrofurano (10 ml). Al filtrado se agregó aminoetanol

(0,77 ml; 12,76 mmol) y la mezcla fue agitada con calentamiento a 40°C por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por la cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=2:1) para dar un producto toscamente purificado (3,00 g, rendimiento 67%) de una mezcla de forma E y forma Z como un sólido amarillo.

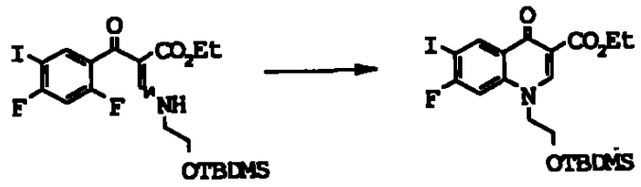
Etapa 2



El compuesto (3,00 g; 7,06 mmol) que fue obtenido en la Etapa 1 se disolvió en dimetilformamida (15 ml) e imidazol (1,06 g, 15,52 mmol) y se agregó cloruro de terc-butildimetilsililo (2,23 g; 14,82 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 14 hrs. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:4) para dar un producto objeto (3,22 g, rendimiento 85%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0,06 (6H; s); 0,90 (9H; s); 1,08 (3H; t; J=7,1Hz); 3,51 (2H; br); 3,79(2H; t; J=4,9Hz); 4,05(2H; q; J=7,1Hz); 6,78 (1H; dd; J=7,9; 9,4Hz); 7,71 (1H; dd; J=7,3; 7,3Hz); 8,11 (1H; d; J=14,0Hz); 10,91 (1H; br).

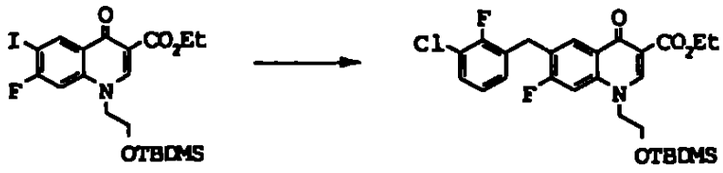
Etapa 3



El compuesto (3,22 g; 5,97 mmol) que fue obtenido en la Etapa 2 se disolvió en tetrahidrofurano (35 ml) y se agregó hidruro de sodio (358 mg, 8,95 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla fue agitada a 0°C por 2,5 hrs. Se agregó 1N ácido clorhídrico (8,90 ml; 8,90 mmol) y agua (35 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla fue agitada. El precipitado fue recolectado por filtración, y purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:2 a 2:1) para dar un producto objeto (2,52 g; rendimiento 81%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,11(6H; s); 0,79 (9H; s); 1,39 (3H; t; J=7,1Hz); 3,96 (2H; t; J=4,8Hz); 4,23(2H; t; J=4,8Hz); 4,38(2H; q; J=7,1Hz); 7,14 (1H; d; J=9,3Hz); 8,47 (1H; s); 8,93 (1H; d; J=7,2Hz)

Etapa 4

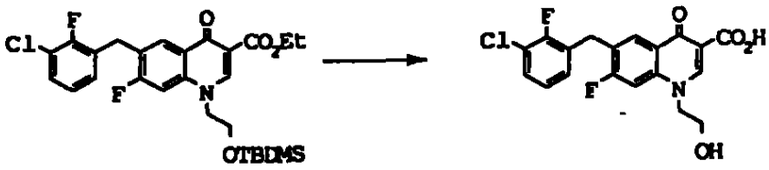


El compuesto (1,00 g; 1,93 mmol) que fue obtenido en la Etapa 3 se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Bajo una corriente de argón, bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (22 mg; 0,039 mmol) y se agregó tri(2-furil)fosfina (18 mg; 0,077 mmol). A esta mezcla se agregó una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (2,89 mmol) en tetrahidrofurano preparado como se mencionó anteriormente, por gotas a 60°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. Después de permitir a la

mezcla enfriarse, se agregó la solución del cloruro de amonio acuosa saturada a la solución de reacción. El material insoluble fue separado por filtración con Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=2:1) para dar un producto objeto (573 mg, rendimiento 55%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,12(6H; s); 0,78 (9H; s); 1,38 (3H; t; J=7,1Hz); 3,99 (2H; t); 4,13(2H; s); 4,23 (2H; t); 4,37 (2H; q; J=7,1Hz); 6,96-7,13 (3H; m); 7,25-7,31(1H; m); 8,39 (1H; d); 8,46 (1H; s).

Etapa 5



El compuesto (170 mg, 0,32 mmol) que fue obtenido en la Etapa 4 se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y se agregó 2N solución de hidróxido de sodio acuosa (4,00 ml; 2,00 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 3,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó 10% solución de ácido cítrico acuosa a la solución de reacción, y el precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con 50% etanol acuoso y fue secado al vacío para dar un producto objeto (117 mg, rendimiento 94%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,73(2H; br); 4,25 (2H; s); 4,58(2H; br); 4,96(1H; br); 7,19-7,22 (1H; m); 7,30-7,36 (1H; m); 7,49-7,54 (1H; m); 8,03 (1H; d); 8,30 (1H; d); 8,88(1H; s); 15,42 (1H; brs).

Etapa 6



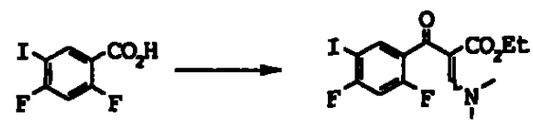
El compuesto (65 mg; 0,17 mmol) que fue obtenido en la Etapa 5 se disolvió en dimetilsulfóxido (2,5ml) y se irradió microonda en el mismo a 50W y a 120°C o inferior, por 20 min. Después de permitir a la mezcla enfriarse, 10% solución de ácido cítrico acuosa se agregó a la mezcla de reacción, y el precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con agua y fue secado al vacío para dar un producto objeto (66 mg, rendimiento 96%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,88 (6H; s); 3,70-3,80 (2H; m); 4,22(2H; s); 4,60-4,70 (2H; m); 5,05 (1H; t); 7,20-7,31 (3H; m); 7,50-7,60 (1H; m); 7,80 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,30-15,40(1H; brs).

EM(ESI): M^+ 419

Ejemplo 3-73

Etapa 1



Ácido 2,4-Difluoro-5-iodobenzoico (5,00 g; 17,60 mol) se disolvió a tolueno (25 ml), y cloruro de oxalilo (2,00 ml, 22,93 mmol) y se adicionó dimetilformamida (cantidad catalizadora). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 12 hrs. Después de filtrarse la solución de reacción, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y se agregó tolueno (20 ml). El material insoluble se filtró con Celite. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y fue agregado

tetrahidrofurano (20 ml) para disolver el residuo obtenido. La solución resultante se agregó por gotas a una solución de etil 3,3-dimetilaminoacrilato (3,28 g; 22,91 mmol) y trietilamina (3,70 ml; 26,55 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó agua y acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con 1N ácido clorhídrico (20 ml) y agua (200 ml), y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar un producto en bruto (7,24 g) como un aceite castaño.

Etapa 2



El producto en bruto (7,24 g) que se obtuvo en la Etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se agregó (S)-2-amino-1-butanol (1,89 g; 21,24 mmol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 60°C por 1,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (20 ml). Se agregó carbonato de potasio (7,33 g; 53,02 mmol) y la mezcla fue agitada con calentamiento a 70°C por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El agua (150 ml) se agregó al residuo y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 30 min. El precipitado fue recolectado por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua (50 ml), y luego con una mezcla (50 ml) de hexano:dietil éter=7:3, y fue secada al vacío para dar un producto objeto (4,69 g, rendimiento 61%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0,97(3H; t; J=7,4Hz); 1,40(3H; t; J=7,1Hz); 1,95-2,05 (1H; m); 2,11-2,21 (1H; m); 4,05 (1H; br); 4,34-4,39 (5H; m); 5,59 (1H; br); 7,30 (1H; d; J=10,0Hz); 8,04 (1H; d; J=7,1Hz), 8,58(1H, s).

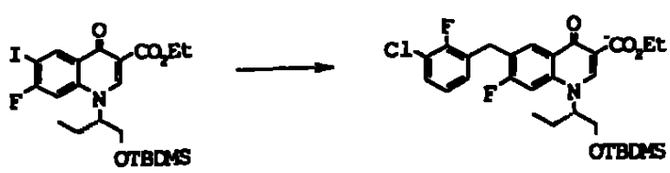
Etapa 3



El compuesto (4,69 g; 10,82 mmol) que fue obtenido en la Etapa 2 se disolvió en dimetilformamida (20 ml), e imidazol (950 mg, 13,95 mmol) y se agregó cloruro de terc-butildimetilsililo (1,95 g; 12,96 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 14,5 hrs. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica fue lavada 3 veces con agua y luego con una solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=3:7) para dar un producto objeto (5.06 g, rendimiento 86%) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,08 (3H; s); -0,05 (3H; s); 0,77 (9H; s); 0,98 (3H; t; J=7,5Hz); 1,40 (3H; t; J=7,2Hz); 1,94-2,10(2H; m); 3,90 (2H; br); 4,35-4,43(3H; m); 7,26 (1H; d; J=9,9Hz); 8,59 (1H; s); 8,95 (1H; d; J=7,2Hz).

Etapa 4

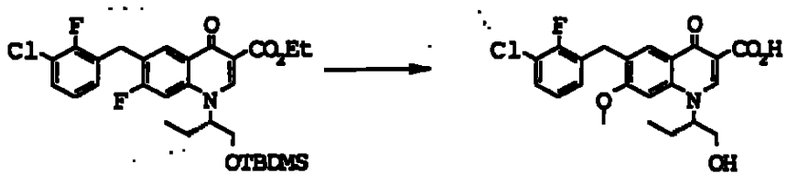


El compuesto (5,06 g; 9,24 mmol) que fue obtenido en la Etapa 3 se disolvió

en tetrahidrofurano (20 ml), y bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (266 mg, 0,46 mmol) y se agregó tri(2-furil)fosfina (215 mg, 0,92 mmol) bajo una corriente de argón. Se agregó una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (18,50 mmol) en tetrahidrofurano por gotas preparado como se mencionó anteriormente. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada con calentamiento a 60°C por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregaron agua y acetato de etilo a la solución de reacción y la mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con 1N ácido clorhídrico, agua, carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:1 a 2:1) para dar un producto objeto (3,86 g, rendimiento 74%) como un aceite castaño.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,10(3H; s); -0,06(3H; s); 0,752(9H; s); 0,98(3H; t; J=7,4Hz); 1,403H; t; J=7,1Hz); 1,90-2,12(2H; m); 3,89 (2H; br); 4,12 (2H; s); 4,35-4,49(3H; m); 6,97-7,08 (2H; m); 7,22-7,29 (2H; m), 8,40 (1H; d; J=8,7Hz); 8,58(1H; s).

Etapa 5



Al compuesto (3,86 g; 6,85 mmol) que fue obtenido en la Etapa 4 se agregó 28% de metóxido de sodio en metanol (40,00 ml; 0,20 mol) y agua (2,00 ml; 0,11 mol), y la mezcla fue calentada bajo reflujo por 5,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de reacción fue concentrada bajo presión reducida y

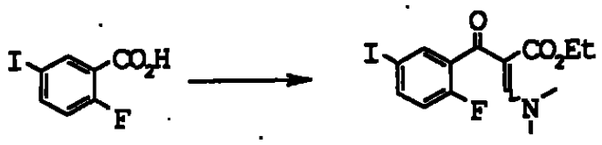
se agregó 6N ácido clorhídrico al residuo obtenido. La mezcla fue agitada, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, fue secada sobre sulfato de magnesio, fue filtrada y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido fue recristalizado del etanol (200 ml) para dar un producto objeto (2,03 g; rendimiento 68%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,87 (3H; t; J=7,3Hz); 1,80-2,10 (2H; m); 3,70-3,90 (2H; m); 4,02 (3H; s); 4,11 (2H; s); 5,00-5,19 (2H; m); 7,16-7,24 (2H; m); 7,44-7,48 (2H; m); 8,04 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,44 (1H; s).

EM(ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-75

Etapa 1



Ácido 2-fluoro-5-iodobenzoico (6,60 g; 24,81 mmol) se disolvió en cloroformo (70 ml) y cloruro de oxalilo (4,30 ml; 49,29 mmol) y se agregó dimetilformamida (cantidad catalizadora). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 3 hrs. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y cloroformo (35 ml), fue agregado para disolver el residuo. La solución obtenida se agregó por gotas a una solución de etil 3,3-dimetilaminoacrilato (4,26 g; 29,75 mmol) y trietilamina (5,19 ml; 37,24 mmol) en cloroformo (35 ml), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 15 hrs. Se agregó agua para dividir la solución de reacción, y la capa orgánica fue lavada con solución salina saturada y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de filtración, el filtrado fue

concentrado bajo presión reducida y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:2 a 1:1) para dar un producto objeto (6,40 g, rendimiento 66%) de una mezcla de forma E y forma Z como un sólido anaranjado.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 0,94 (3H; t; J=7,2Hz); 2,88 (3H; brs); 3,31 (3H; brs); 3,97 (2H; q); 6,78 (1H; dd; J=8,4; 10,0Hz); 7,65-7,67 (1H; m); 7,78(1H; s); 7;85 (1H; brs)

EM(ESI): M^+ 392

Etapa 2

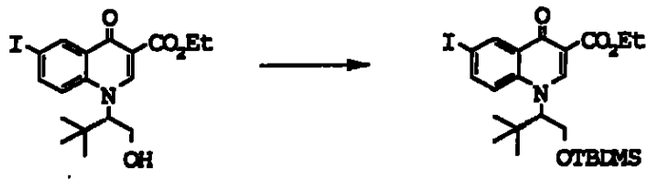


El compuesto (300 mg; 0,77 mmol) que fue obtenido en la Etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 ml) y se agregó (S)-(+)-terc-leucinol (0,12 ml; 0,92 mmol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 60°C por 1 hr. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (1,2 ml). El carbonato de potasio (318 mg, 2,30 mmol) se agregó y la mezcla fue agitada con calentamiento a 70°C por 5,5 hrs. Después de refrescarse, se agregó 1N ácido clorhídrico (5 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla fue agitada con enfriamiento con hielo por 30 min. El precipitado fue recolectado por filtración y el sólido obtenido se lavó con 30% etanol acuoso (6 ml), y luego con una mezcla (5 ml) de hexano:dietil éter=2:1 y fue secado al vacío para dar un producto objeto (276 mg, rendimiento 81%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0,98 (9H; s); 1,41 (3H; t; J=7,0Hz); 4,25-4,41

(4H; m); 4,64-4,70(1H; m); 5,14 (1H; br); 7,46 (1H; d; J=9,0Hz); 7,89(1H; dd; J=2,2; 9,1Hz); 8,06 (1H; d; J=2,1Hz); 8,69(1H; s).

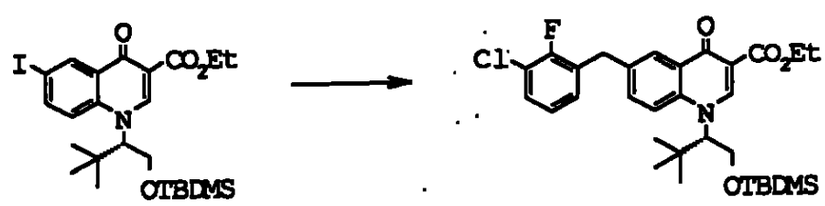
Etapa 3



El compuesto (276 mg, 0,62 mmol) que fue obtenido en la Etapa 2 se disolvió en dimetilformamida (1 ml) e imidazol (51 mg; 0,75 mmol) y se agregó cloruro de terc-butildimetilsililo (122 mg, 0,81 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 30 min. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica fue lavada dos veces con agua y luego con solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetate de etilo:hexano=3:5) para dar un producto objeto (314 mg, rendimiento 91%) como un forma amorfa blanca.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,09 (3H; s); -0,01 (3H; s); 0,66 (9H; s); 1,04 (9H; s); 1,41 (3H; t; J=7,2Hz); 4,10-4,14 (2H; m); 4,40 (2H; q; J=7,0Hz); 4,58-4,63 (1H; m); 7,39(1H; d; J=9,3Hz); 7,89 (1H; dd; J=2,2; 8,8Hz); 8,67 (1H; s), 8,87 (1H, d, J=2,1Hz).

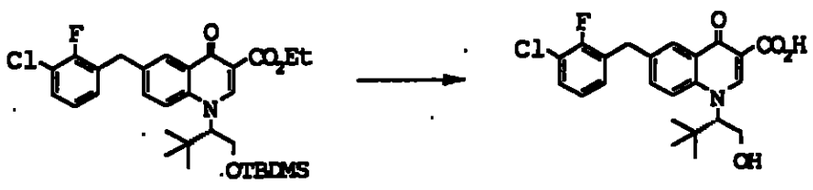
Etapa 4



El compuesto (314 mg; 0,56 mmol) que fue obtenido en la Etapa 3 se disolvió en tetrahidrofurano (1,2 ml), y bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (16 mg, 0,028 mmol) y se agregó tri(2-furil)fosfina (13 mg, 0,056 mmol) bajo una corriente de argón. Una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (1,13 mmol) en tetrahidrofurano preparado como se mencionó anteriormente, se agregó por gotas. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 1,5 hrs. Después de permitir la mezcla enfrirase, se agregaron agua y acetato de etilo a la solución de reacción y la mezcla fue agitada. El material insoluble se filtró con Celite. El filtrado fue dividido y la capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:1) para dar un producto objeto (283 mg, rendimiento 87%) como un forma amorfa castaña.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: -0,11 (3H; s); -0,01 (3H; s); 0,63 (9H; s); 1,06 (9H; s); 1,41 (3H; t; J=7,0Hz); 4,08-4,16 (4H; m); 4,38 (2H; q; J=7,0Hz); 4,61-4,67 (1H; m); 6,95-7,08(2H; m); 7,23-7,27(1H; m); 7,47-7,49 (1H; m); 7,53-7,55 (1H; m); 8,41 (1H; d; J=2,0Hz); 8,68 (1H; s).

Etapa 5



El compuesto (283 mg; 0,49 mmol) que fue obtenido en la Etapa 4 se disolvió en etanol (2 ml) y se agregó 1N solución de hidróxido de sodio acuosa (1,00 ml; 1,00 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. Después de

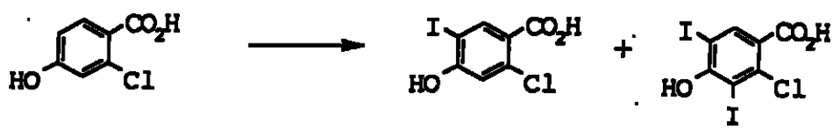
permitir a la mezcla enfriarse, se agregó ácido acético (0,35 ml) a la solución de reacción y la mezcla fue agitada. El precipitado fue recolectado por filtración y el sólido se suspendió en dietil éter (10 ml). Después de la filtración, la mezcla fue secada al vacío para dar un producto objeto (157 mg, rendimiento 74%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,00 (9H; s); 4,07-4,12 (2H; m); 4,30 (2H; s); 5,12-5,14 (2H; m); 7,20-7,25 (1H; m); 7,40-7,45 (1H; m); 7,51-7,53 (1H; m); 7,87 (1H; d); 8,25 (1H; s); 8,41 (1H; d; J=9,2Hz); 8,85 (1H; s); 15,20-15,21 (1H; br)

EM(ESI): M^+ 432.

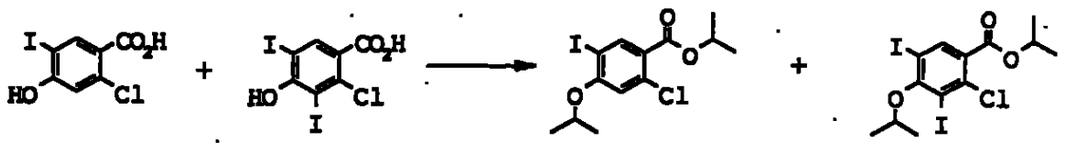
Ejemplo 4-20

Etapa 1



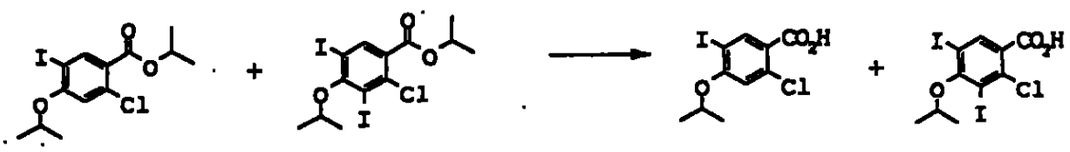
El ácido 2-cloro-4-hidroxibenzoico (5,18 g; 30,02 mmol) se disolvió en ácido trifluorometansulfónico (25 g) y se agregó N-iodosuccinimida (6,75 g; 30,00 mmol) por porciones a 0°C. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 15 hrs y se agregó ácido trifluorometansulfónico adicional (25 g). Se agregó N-iodosuccinimida (2,02 g; 8,98 mmol) por porciones a 0°C. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 13,5 hrs y la mezcla de reacción se agregó al agua helada (300 ml). La mezcla fue agitada por 2 hrs. El precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con agua y fue secado al vacío para dar un producto objeto como una mezcla de ácido 2-cloro-4-hidroxi-5-iodobenzoico y ácido 2-cloro-3,5-diiodo-4-hidroxibenzoico (8:2)(5,76 g).

Etapa 2



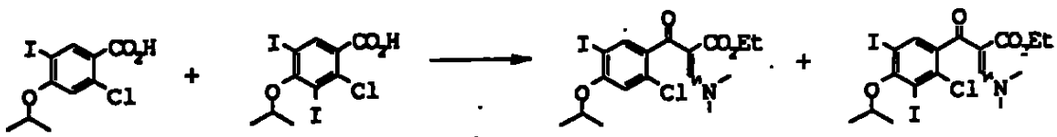
La mezcla (3,89 g) que se obtuvo en la Etapa 1 se disolvió en dimetilformamida (20 ml) y carbonato de potasio (8,97 g; 64,90 mmol) y se agregó ioduro de isopropilo (6,50 ml; 65,15 mmol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 80°C por 2,5 hrs. La mezcla de reacción se agregó a 1N ácido clorhídrico (100 ml), y se agregó tolueno (100 ml) adicional. La mezcla fue agitada y el material insoluble se filtró a través de Celite. El filtrado fue dividido y la capa orgánica fue lavada con agua tres veces, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:9) para dar un producto objeto como una mezcla (4,08 g).

Etapa 3



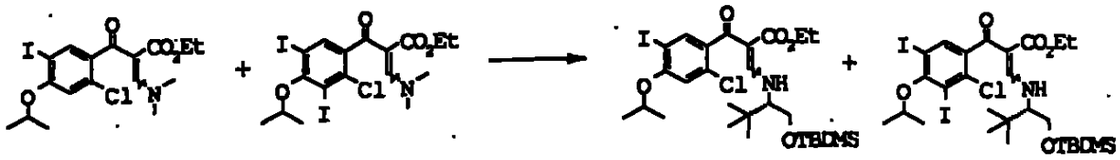
La mezcla (4,08 g) que se obtuvo en la Etapa 2 se disolvió en etanol (20 ml) y se agregó 1N solución de hidróxido de sodio acuosa (20,00 ml; 20,00 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 24 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó 1N ácido clorhídrico (30 ml) a la solución de reacción y la mezcla fue agitada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la concentración bajo presión reducida produjo un producto objeto como una mezcla (3,40 g).

Etapa 4



La mezcla (3,40 g) que fue obtenida en la Etapa 3 se disolvió en tolueno (35 ml) y cloruro de tionilo (3,40 ml; 46,61 mmol) y se agregó dimetilformamida (cantidad catalizadora). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1,5 hrs. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y fue agregado tetrahidrofurano (25 ml) para disolver el residuo. La solución obtenida se agregó por gotas a una solución de etil 3,3-dimetilaminoacrilato (4,29 g; 30,00 mmol) y trietilamina (4,17 ml; 30,00 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla fue calentada bajo reflujo por 14 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:1,5 a 1,5:1) para dar un producto objeto como una mezcla (2,71 g).

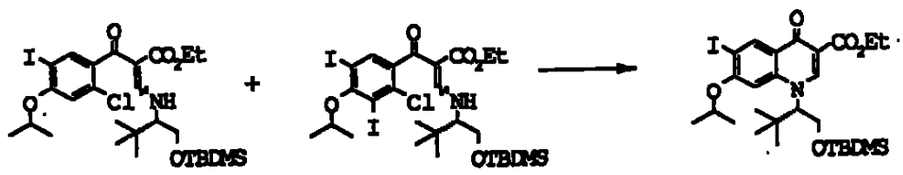
Etapa 5



La mezcla (300 mg) que fue obtenida en la Etapa 4 se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), y se agregó (S)-(+)-terc leucinol (0,10 ml; 0,77 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 20 min. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (4 ml). Se agregó imidazol (110 mg; 1,61

mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (214 mg; 1,42 mmol) y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 20 min. Se agregó agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:4) para dar un producto objeto como una mezcla (391 mg).

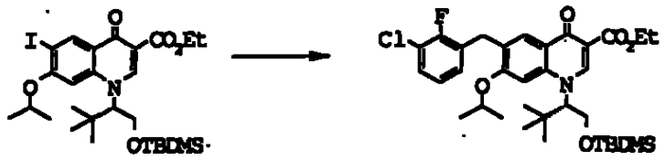
Etapa 6



La mezcla (391 mg) que fue obtenida en la Etapa 5 se disolvió en tolueno (5 ml) y se agregó hidruro de sodio (29 mg; 0,73 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 30 min y dimetilformamida (3 ml), carbonato de potasio (100 mg, 0,72 mmol) y se agregó ioduro de etilo (0,058 ml; 0,73 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla fue agitada con calentamiento a 60°C por 30 min. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la mezcla de reacción se agregó al agua helada. Se agregó 1N ácido clorhídrico para neutralización y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo obtenido era purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=4:5 a 2:1) para dar un producto objeto (258 mg, rendimiento 19%) como un sólido amarillo pálido a blanco.

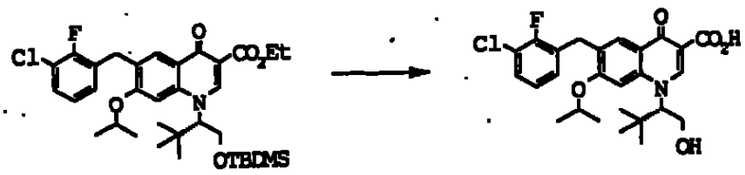
^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,09 (3H; s); 0,00 (3H; s); 0,67 (9H; s); 1,05(9H; s); 1,40 (3H; t; J=7,1Hz); 1,46 (6H; d; J=6,0Hz); 4,09-4,20(2H; m); 4,39 (2H; q; J=7,1Hz); 4,43-4,49 (1H; m); 4,61-4,69(1H; m), 6.87 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.94(1H, s)

Etapa 7



El etil 1,4-dihidro-1-[2,2-dimetil-1-[(terc-butildimetilsililoxi)metil]propil]-6-iodo-7-isopropiloxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato (258 mg; 0,42 mmol) que fue obtenido en la Etapa 6 se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Bajo una corriente de argón, bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (9,7 mg; 0,017 mmol) y se agregó tri(2-furil)fosfina (7,8 mg; 0,034 mmol) y se agregó una solución de bromuro 3-cloro-2-fluorobencilzinc (0,63 mmol) en tetrahidrofurano preparado como se mencionó anteriormente por gotas a 60°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de cloruro de amonio acuosa saturada se agregó a la solución de reacción y la mezcla fue agitada y se filtró a través de Celite. Se agregó agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue luego concentrado bajo presión reducida y el residuo obtenido fue toscamente purificado entonces por una cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:1 a 2:1) para producir así un producto toscamente purificado (216 mg) como un aceite amarillo pálido.

Etapa 8



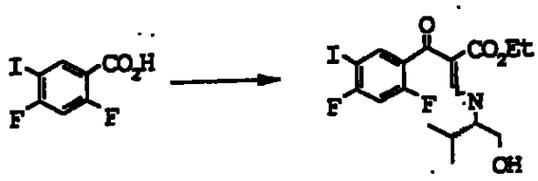
El producto toscamente purificado (216 mg) que fue obtenido en la Etapa 7 se disolvió en una mezcla de etanol (2 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), y se agregó 1N solución de hidróxido de sodio acuosa (2,00 ml; 2,00 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó 10% solución de ácido cítrico acuosa a la solución de reacción y la mezcla fue agitada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se trató con una mezcla de dietil éter y hexano. Después de la filtración, el sólido fue secado al vacío para dar un producto objeto (140 mg, rendimiento 68%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,97 (9H; s); 1,18 (3H; d; J=5,9Hz); 1,26 (3H; d; J=6,0Hz); 4,04-4,09 (4H; m); 5,09-5,13 (3H; m); 7,12-7,21 (2H; m); 7,43-7,51 (2H; m); 8,19 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,46 (1H, s)

EM(ESI): M^+ 490

Ejemplo 4-32

Etapa 1



El ácido 2,4-Difluoro-5-iodobenzoico (650,57 g; 2,29 mol) se disolvió en

tolueno (1300 ml), y cloruro de tionilo (184 ml; 2,52 mol) y se agregó dimetilformamida (cantidad catalizadora). La mezcla fue agitada a 90°C por 2 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (330 ml) segido por concentración bajo presión reducida, y se repitió de nuevo. El residuo se disolvió en tolueno (690 ml) y la solución obtenida se agregó por gotas a una solución de etil 3,3-dimetilaminoacrilato (361,52 g; 2,525 mol) y diisopropiletilamina (480 ml; 2,75 mol) en tolueno (690 ml) y la mezcla fue agitada con calentamiento a 90°C por 3 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó (S)-(+)-valinol (260,00 g; 2,52 mol) a la mezcla de reacción y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 1 hr. Se agregó agua (2600 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla fue dividida. La capa acuosa se extrajo con el tolueno (680 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas dos veces con agua (2000 ml), y fueron secadas sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la concentración bajo presión reducida dio un producto en bruto (1180 g) como un aceite castaño.

Etapa 2



El producto en bruto (1180 g) que fue obtenido en la Etapa 1 se disolvió en dimetilformamida (2500 ml) y se agregó carbonato de potasio finamente molido (292,00 g; 1,06 mol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 22 hrs. La mezcla de reacción se agregó al agua helada (aproximadamente 10 l) y la mezcla fue agitada por 30 min. El precipitado fue recolectado por filtración y fue lavado con agua (2000 ml). El sólido obtenido fue secado en vacío, y se

suspendió en acetato de etilo (5000 ml). La filtración y secado en vacío produjo un producto objeto (774,63 g, rendimiento 82%) como un sólido amarillo blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,72(3H; d; J=6,6Hz); 1,10 (3H; d; J=6,6Hz); 1,28(3H; t; J=7,0Hz); 2,27 (1H; br); 3,77 (1H; br); 3,86(1H; br); 4,23 (2H; q; J=7,0Hz); 4,56(1H; br); 5,12 (1H; t; J=4,9Hz); 8,09(1H; d; J=11,1Hz); 8,62 (1H; d; J=7,5Hz); 8,68(1H, s).

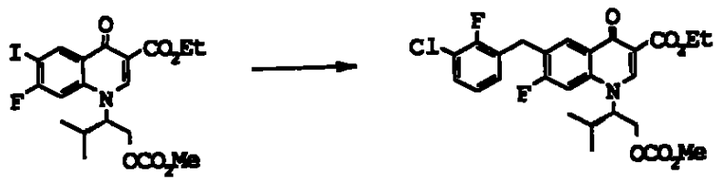
EM(ESI): M^+ 448

Etapa 3



El compuesto (626,15 g; 1,40 mol) que fue obtenido en la Etapa 2 se disolvió en cloroformo (1250 ml), y piridina (433 ml; 5,60 mol) y se agregó 4-(dimetilamino)piridina (17,10 g; 0,14 mol). Una solución de cloroformato de metilo (529,30 g; 5,60 mol) en cloroformo (1250 ml) se agregó por gotas a 10°C o inferior. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada a la misma temperatura por 30 min. La mezcla de reacción se lavó consecutivamente con agua (1250 ml), 2N ácido clorhídrico (1250 ml), agua (630 ml) y carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (630 ml), y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el residuo se concentró bajo presión reducida para dar una substancia objeto en bruto (834,02 g) como un aceite castaño.

Etapa 4



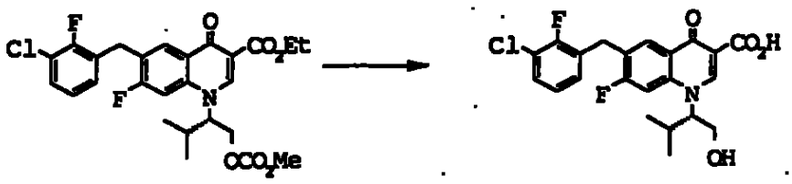
(Preparación de solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc y tetrahidrofurano)

Bajo una corriente de argón, se suspendió polvo de zinc (113,02 g; 1,73 mol) en tetrahidrofurano (350 ml), y 1,2-dibromoetano (1,207 ml; 14,00 mmol) y se agregó cloruro de trimetilsililo (8,88 ml; 70,00 mmol) a 60°C. La mezcla fue agitada con calentamiento a 30 min. Una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilo (406,73 g; 1,82 mol) en tetrahidrofurano (700 ml) se agregó por gotas a 60°C. La mezcla fue agitada con calentamiento por 1 hr para dar una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc.

(Etapa principal)

El producto en bruto (834,02 g) que fue obtenido en la Etapa 3 se disolvió en tetrahidrofurano (1060 ml), y se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (19,65 g; 28,00 mmol) bajo una corriente de argón y se agregó una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (1,82 mol) por gotas a 60°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue calentada bajo reflujo por 1,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó tolueno (2120 ml) y solución 20% de cloruro de amonio acuosa (1410 ml) a la solución de reacción, y la mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica fue lavada dos veces con solución 20% de cloruro de amonio acuosa (710 ml) y dos veces con carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (710 ml) y fue secada sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar un producto en bruto (849,34 g) como un aceite castaño.

Etapa 5



El producto en bruto (849,34 g) que fue obtenido en la Etapa 4 se disolvió en isopropanol (1100 ml) y se agregó 4N solución de hidróxido de sodio acuosa (1050 ml, 4,20 mmol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 1,5 hrs. El carbón activado (37 g) se agregó a la solución de reacción y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 30 min. La mezcla se filtró a través de Celite y 6N ácido clorhídrico (740 ml) y se agregó acetato de etilo (3650 ml) al filtrado. La mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se suspendió en isopropanol (1070 ml). La mezcla fue agitada a 60°C por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, el sólido fue recolectado por filtración. El sólido obtenido se lavó con isopropanol (740 ml) y fue secado al vacío para dar un producto objeto (446,51 g; rendimiento 73%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,71 (3H; d; J=6,5Hz); 1,13 (3H; d; J=6,5Hz); 2,36 (1H; br); 3,77(1H; br); 3,94 (1H; br); 4,25 (2H; s); 4,77(1H; br); 5,16 (1H; t; J=2,4Hz); 7,19-7,23(1H; m); 7,32-7,35 (1H; m); 7,48-7,52(1H; m); 8,24-8,28 (2H; m); 9,00 (1H; s); 15,00 (1H; s).

EM(ESI): M^+ 436

Etapa 6



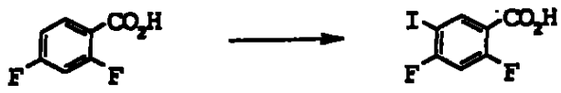
El compuesto (443,59 g; 1,02 mol) que fue obtenido en la Etapa 5 se disolvió en metanol (2400 ml), y un 28% de metóxido de sodio en metanol (2077 ml; 10,17 mol) y se agregó agua (44,30 ml; 2,46 mol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 17,5 hrs. El carbón activado (22 g) se agregó a la solución de reacción y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 1 hr. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El agua (1770 ml) se agregó al residuo y la mezcla fue agitada con enfriamiento con hielo por 1 hr. Entonces, se agregó 6N ácido clorhídrico (1790 ml) adicional y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 2 hrs. Se agregó acetato de etilo (1770 ml) y la mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica fue lavada dos veces con 10% solución salina (890 ml), y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y una parte del residuo fue recristalizada varias veces (último solvente de la recristalización era metanol-agua) para dar un producto objeto (28,60 g; rendimiento 67%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,72 (3H; d; J=6,5Hz); 1,16 (3H; d; J=6,5Hz); 2,30-2,50 (1H; m); 3,70-3,90 (1H; m); 3,90-4,00 (1H; m); 4,03 (3H; s); 4,12 (2H; s); 4,80-4,90 (1H; m); 5,19 (1H; t; J=5,2Hz); 7,19-7,25 (2H; m); 7,46-7,51 (2H; m); 8,04 (1H; s); 8,88 (1H; s); 15,44 (1H; s).

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 4-33

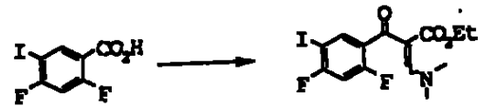
Etapa 1



El ácido 2,4-difluorobenzoico (600,00 g; 3,80 mol) se disolvió en ácido sulfúrico conc. (2400 ml) y se agregó N-iodosuccinimida (854,40 g; 3,60 mol) por porciones a menos de 5°C o inferior. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada a la misma temperatura por 3 hrs. La mezcla de reacción fue vertida en agua helada (aproximadamente 10 l) y se agregó 10% de solución de sulfito de sodio acuosa (40 ml). La mezcla fue agitada por 30 min. El precipitado se recolectó por filtración. Para ser suspendido en el agua (aprox. 3 l) y la filtración fue repetida hasta que el filtrado no tenga menos de pH 3. El sólido húmedo obtenido (1677 g) fue recristalizado de 50% etanol acuoso (3000 ml) para dar un producto objeto (824,70 g, rendimiento 76%) como sólido blanco.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 6,94 (1H; dd; J=10,3; 10,3Hz); 8,46 (1H; d; J=7,5Hz).

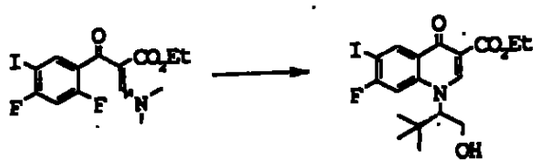
Etapa 2



El compuesto (150,00 g; 0,53 mol) que fue obtenido en la Etapa 1 se disolvió en acetato de etilo (750 ml), y cloruro de oxalilo (51,0 ml; 0,581 mol) y se agregó dimetilformamida (cantidad catalizadora). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 3,5 hrs. Después de filtrarse la solución de reacción, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. Después que el residuo se disolvió en el tolueno (150 ml), la mezcla se concentró bajo presión reducida, y se repitió de nuevo. El tetrahidrofurano (300 ml) fue agregado para disolver el residuo, y la solución obtenida se agregó por gotas a una solución de etil 3,3-

dimetilaminoacrilato (83,2 g; 0,581 mol) y trietilamina (96 ml; 0,686 mol) en tetrahidrofurano (450 ml). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 15 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. Fue agregado acetato de etilo (750 ml) para disolver el residuo. La mezcla se lavó consecutivamente con cloruro de amonio acuoso (400 ml), carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (200 ml) y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar una substancia objeto en bruto (206,50 g) como un aceite castaño.

Etapa 3

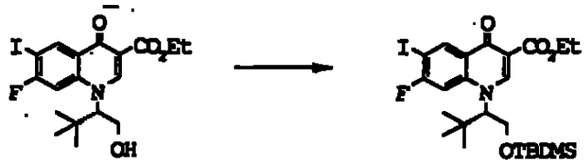


El producto en bruto (206,50 g) que fue obtenido en la Etapa 2 se disolvió en tetrahidrofurano (800 ml), y se agregó hidrocloruro de (S)-(+)-terc-leucinol (81,10 g; 0,53 mol) y trietilamina (74 ml, 0,53 mol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 50 min. Después de la filtración de la mezcla de reacción, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (1000 ml). Se agregó carbonato de potasio (146,0 g; 1,06 mol) y la mezcla fue agitada con calentamiento a 90°C por 3 hrs. Con enfriamiento con hielo, se agregó agua (700 ml) a la mezcla de reacción y el precipitado fue recolectado por filtración y lavado con agua. El sólido recolectado por filtración se suspendido en 30% etanol acuoso (1000 ml) y fue recolectado por filtración. Este funcionamiento fue repetido con una mezcla de hexano:dietil éter=1:1. Después de la filtración, el filtrado fue secado al vacío para dar un

producto objeto (184,74 g, rendimiento 76%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,968(9H; s); 1,27 (3H; t); 3,96-3,98 (2H; m); 4,18-4,27 (2H; m); 4,80 (1H; t; J=7,0Hz); 5,05 (1H; br); 8,22(1H; d; J=11,2Hz); 8,60 (1H; s); 8,61 (1H, d; J=7,2Hz).

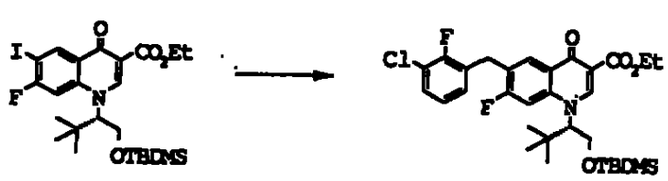
Etapa 4



El compuesto (150,00 g; 0,33 mol) que fue obtenido en la Etapa 3 se disolvió en dimetilformamida (600 ml), e imidazol (28,80 g; 0,42 mol) y se agregó cloruro de terc-butildimetilsililo (28,80 g; 0,42 mol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 6 hrs. Se agregó agua (1200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (800 ml). La capa orgánica fue lavada 3 veces con agua, y luego con solución salina saturada y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para dar un producto objeto (164,30 g, rendimiento 88%) como una forma amorfa blanca.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,08 (3H; s); 0,00 (3H; s); 0,67(9H; s); 1,06(9H;s); 1,41(3H; t; J=7,1Hz); 4,05-4,18(2H; m); 4,36-4,43 (3H; m); 7,32(1H; d; J=10,3Hz); 8,65 (1H; s); 8,95(1H; d; J=7,4Hz).

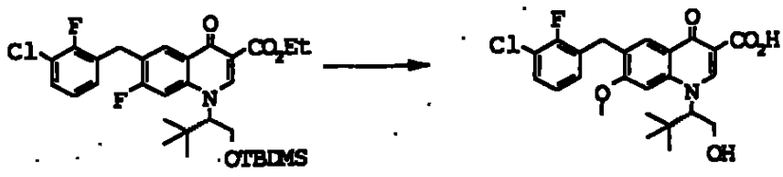
Etapa 5



El compuesto (75,0 g; 0,13 mol) que fue obtenido en la Etapa 4 se disolvió en tetrahidrofurano (580 ml). Bajo una corriente de argón, bis(dibencilidenacetona)paladio(0)(2,99 g; 5,20 mmol) y se agregó tri(2-furil)fosfina (2,41 g; 10,38 mmol), y una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (0,17 mol) en tetrahidrofurano se agregó por gotas a 60°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue calentada bajo reflujo por 2 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó acetato de etilo (75 ml) y solución de cloruro de amonio acuosa saturada (38 ml) a la solución de reacción. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 30 min. y se dividió. La capa orgánica fue lavada dos veces con agua (75 ml) y luego con solución salina saturada (200 ml), y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo obtenido fue purificado por la cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:2 a 1:1) para dar un producto objeto (66,80 g; rendimiento 73%) como una forma amorfa castaña.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,10 (3H; s); -0,01(3H; s); 0,64 (9H; s); 1,06 (9H; s); 1,40 (3H; t; J=7,1Hz); 4,04-4,15 (4H; m); 4,35-4,46(3H; m); 6,95-7,03(2H; m); 7,24-7,31 (2H; m); 8,38 (1H; d; J=8,8Hz); 8,66(1H; s).

Etapa 6



El compuesto (2,41 g; 4,07 mmol) que fue obtenido en la Etapa 5 se disolvió en metanol (20 ml), y 28% de metóxido de sodio en metanol (8,4 ml; 40,70 mmol) y se agregó agua (0,15 ml; 8,14 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 18 hrs. Se agregó agua (1,4 ml) a la solución de reacción y la mezcla fue agitada

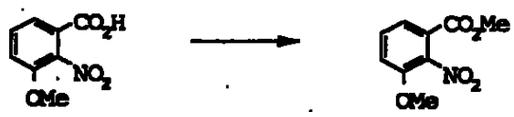
a la temperatura ambiente por 1,5 hrs y se filtró con Celite. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y se agregó agua (25 ml) y 2N ácido clorhídrico (20 ml) al residuo. La mezcla fue agitada por 5 min y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue sonificado con hexano (20 ml), y después de permanecer quieto el hexano fue separado por decantación. Ésto fue repetido tres veces. Se agregó el dietil éter (30 ml) al residuo y la mezcla fue sonificada. El sólido fue recolectado por filtración y el sólido obtenido se disolvió calentando en acetato de etilo (15 ml). El hexano (15 ml) se agregó y la recristalización produjo un producto objeto (1,21 g, rendimiento 64%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,99 (9H; s); 3,99-4,11 (7H; m); 5,11-5,20 (2H; m); 7,19-7,25 (2H; m); 7,49-7,52 (2H; m);
8,03 (1H; s); 8,78(1H; s); 15,39(1H; s),

EM(ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-37

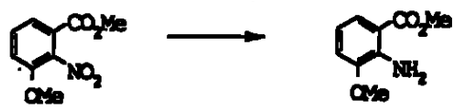
Etapa 1



El ácido 3-metoxi-2-nitrobenzoico (20,00 g; 0,10 mol) se disolvió en dimetilformamida (100 ml), y carbonato de potasio (28,10 g; 0,20 mol) y se agregó ioduro de metilo (7,60 ml; 0,12 mol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 1 hr. La mezcla de reacción fue agregada al agua (300 ml) y la mezcla fue agitada. El precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con

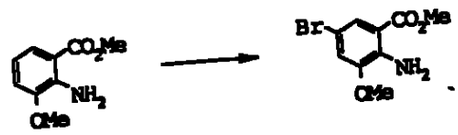
agua (200 ml) y fue secado al vacío para dar una substancia objeto en bruto (23,90 g) como un sólido blanco.

Etapa 2



El producto en bruto (23,90 g) que fue obtenido en la Etapa 1 se suspendió en una mezcla de tetrahidrofurano (150 ml) y se agregó metanol (50 ml), y 5% paladio-carbono (húmedo)(2,30 g). La mezcla fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente por 19,5 hrs. Se agregó acetato de etilo (200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró con Celite. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el agua fue separada azeotrópicamente con tolueno para dar un producto en bruto (18,80 g) como un aceite castaño.

Etapa 3



El producto en bruto (18,80 g) que fue obtenido en la Etapa 2 se disolvió en dimetilformamida (200 ml), y se agregó N-bromosuccinimida (17,98 g; 0,10 mol) por porciones a 5°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada a la misma temperatura por 30 min. La mezcla de reacción fue vertida en el agua (500 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua (300 ml), carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de gel de sílice (cloroformo) para dar un producto objeto (25,11 g, rendimiento 95%) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 3,86 (6H; s); 6,02 (2H; brs); 6,90 (1H; s); 7,60 (1H; s).

Etapa 4



El compuesto (25,11 g; 96,54 mmol) que fue obtenido en la Etapa 3 se suspendió en agua (50 ml) y se agregó ácido clorhídrico conc. (25 ml). Una solución acuosa (100 ml) de nitrito de sodio (7,33 g; 106,22 mmol) se agregó por gotas a 5°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada a la misma temperatura por 5 min. Esta solución de reacción se agregó por gotas a una solución de cloruro de cobre(I) (9,55 g; 96,47 mmol) en ácido clorhídrico conc. (75 ml) a la temperatura ambiente. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 13 hrs. El agua (200 ml) se agregó a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua (400 ml) y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar un producto objeto (15,18 g, rendimiento 56%) como un sólido anaranjado.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 3,92 (3H; s); 3,93 (3H; s); 7,16 (1H; d; J=2,1Hz); 7,49 (1H; d; J=2,2Hz).

Etapa 5



El compuesto (74,80 g; 0,27 mol) que fue obtenido en la Etapa 4 se disolvió en diclorometano (300 ml) y se agregó 1M solución de tribromuro de

boro/diclorometano (700 ml, 0.70 mol) por gotas a 10°C o inferior. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 1,5 hrs. La mezcla de reacción se agregó al agua helada (1500 ml) y el sólido precipitado fue recolectado por filtración. El filtrado fue dividido, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas y se concentraron bajo presión reducida. El sólido recolectado por filtración y el residuo se disolvió en dietil éter (1000 ml) y 1N solución de hidróxido de sodio acuosa (1000 ml) se agregó al extracto. La mezcla fue dividida y se agregó 2N ácido clorhídrico (500 ml) a la capa acuosa. La mezcla fue agitada y se extrajo con acetato de etilo (800 ml). La mezcla fue dividida y la capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, fue secada sobre sulfato de sodio, fue filtrada, y se concentró bajo presión reducida para dar un producto objeto (63,83 g, rendimiento 95%) como un sólido beige.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 7,23(1H; d; J=2,4Hz); 7,28 (1H; d; J=2,4Hz); 10,99(1H; s); 13,55 (1H; brs).

Etapa 6



El compuesto (63,83 g; 0,25 mol) que fue obtenido en la Etapa 5 se disolvió en dimetilformamida (400 ml), y carbonato de potasio (87,70 g; 0,64 mol) y se agregó ioduro de etilo (81,20 ml; 1,02 mol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 3 hrs, se agregó cloruro de amonio acuoso saturado (600 ml) y acetato de etilo (400 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla fue dividida y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (400 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas y se lavaron consecutivamente con solución salina

(3 veces) y solución salina saturada, fue secada sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un producto objeto (76,38 g, rendimiento 98%) como un sólido castaño.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 1,39 (3H; t; J=7,2Hz); 1,48 (3H; t); 4,11(2H; q); 4,38 (2H; q; J=7,2Hz); 7,12 (1H; d; J=2,0Hz); 7,42 (1H; d; J=2,0Hz).

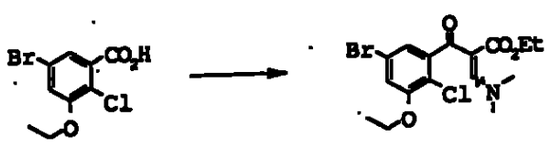
Etapa 7



El compuesto (76,38 g, 0,25 mol) que fue obtenido en la Etapa 6 se disolvió en etanol (250 ml), y se agregó 8N solución de hidróxido de sodio acuosa (62,00 ml; 0,50 mol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 30 min. Se agregó 2N ácido clorhídrico (250 ml) a la solución de reacción con enfriamiento con hielo y la mezcla fue agitada, y se extrajo dos veces con acetato de etilo (350 ml). La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar un producto objeto (68,79 g; rendimiento 99%) como un sólido castaño pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 1,50 (3H; t; J=6,8Hz); 4,12 (2H; q; J=6,8Hz); 7,19 (1H; d; J=2,4Hz); 7,65(1H; d; J=2,4Hz).

Etapa 8



El compuesto (85,17 g; 0,31 mol) que fue obtenido en la Etapa 7 se disolvió en tolueno (450 ml), y cloruro de tionilo (44,40 ml; 0,61 mol) y se agregó

dimetilformamida (cantidad catalizadora). La mezcla fue agitada a 90°C por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Después que el residuo se disolvió en el tolueno, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Ésto fue repetido dos veces más. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (250 ml) y la solución obtenida se agregó por gotas a una solución de etil 3,3-dimetilaminoacrilato (43,60 g; 0,31 mol) y trietilamina (50,90 ml; 0,37 mol) en tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 15 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó agua (300 ml) y acetato del etilo (500 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua (300 ml) y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar una substancia objeto en bruto (124,80 g) como un aceite castaño.

Etapa 9



El producto en bruto (124,80 g) que fue obtenido en la Etapa 8 se disolvió en tetrahidrofurano (500 ml), y hidrocluro de (S)-(+)-terc-leucinol (46,80 g; 0,31 mol) y se agregó trietilamina (42,50 ml; 0,31 mol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 40 min. Después de la filtración de la mezcla de reacción, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (800 ml), se lavó dos veces con agua, y luego con solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar una substancia

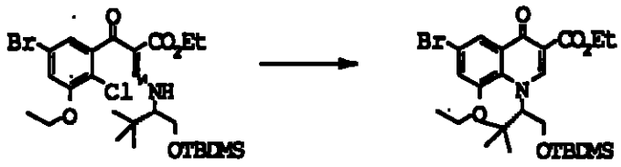
objeto en bruto (131,30 g) como un aceite castaño.

Etapa 10



El producto en bruto (131,30 g) que fue obtenido en la Etapa 9 se disolvió en dimetilformamida (400 ml), e imidazol (27,00 g; 0,40 mol) y se agregó cloruro de terc-butildimetilsililo (41,30 g; 0,27 mol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 14 hrs. Se agregó agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica fue lavada tres veces con agua y luego con solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar una substancia objeto en bruto (159,80 g) como un aceite castaño.

Etapa 11

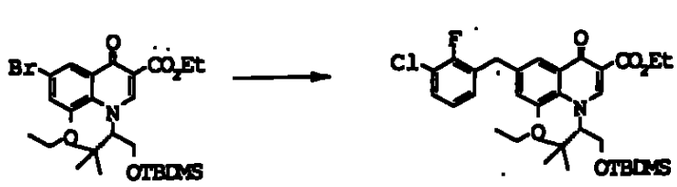


El producto en bruto (159,80 g) que fue obtenido en la Etapa 10 se disolvió en tolueno (1100 ml), y se agregó hidruro de sodio (15,80 g; 0,40 mol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 100°C por 14 hrs. Se agregó 1N de ácido clorhídrico (400 ml) a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo y la mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el

residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (500 ml). El carbonato de potasio (42,10 g, 0,31 mol) y se agregó ioduro de etilo (24,40 ml; 0,31 mol) y la mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 1,5 hrs. Una solución de cloruro de amonio acuosa saturada (400 ml) se agregó a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla fue agitada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua, dos veces con solución salina y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:4 a 2:3) para dar un producto objeto (76,50 g; rendimiento 45%) como un aceite castaño.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: -0,05 (3H; s); 0,01 (3H; s); 0,73 (9H; s); 0,98 (9H; s); 1,40(3H; t); 1,53-1,59 (3H; m); 4,10-4,24 (4H; m); 4,34-4,44(2H;m); 6,10-6,14(1H; m); 7,22 (1H; s); 8,32 (1H; t; J=2,4Hz); 8,70 (1H; s).

Etapa 12

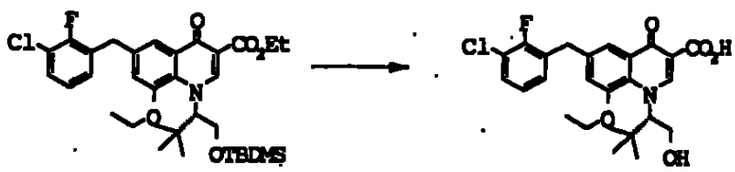


El compuesto (76,50 g; 0,14 mol) que fue obtenido en la Etapa 11 se disolvió en tetrahidrofurano (500 ml), y bajo una corriente de argón, se agregó bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (3,17 g; 5;51 mmol) y tri(2-furil)fosfina (2,56 g; 11,03 mmol). Una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (0,28 mol) en tetrahidrofurano se agregó por gotas a 60°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue calentada bajo reflujo por 2,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de cloruro de amonio acuosa saturada (600 ml) se

agregó a la solución de reacción. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 1 hr y se filtró con Celite. Después que la mezcla fue dividida, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica, por otra parte, fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Todas las capas de acetato de etilo fueron combinadas y se lavaron consecutivamente con 1N ácido clorhídrico y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (400 ml) y carbonato de potasio (19,00 g; 0,14 mol) y se agregó ioduro de etilo (11,00 ml, 0,14 mol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 1,5 hrs. Se agregó una solución de cloruro de amonio acuosa saturada (400 ml) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo, y la mezcla fue agitada y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica fue lavada con agua, solución salina (dos veces) y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo obtenido era purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:2 a 1:1) para dar un producto objeto (72,10 g, rendimiento 85%) como un aceite castaño.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: -0,07 (3H; s); 0,00 (3H; s); 0,70 (9H; s); 1,24 (9H; s); 1,39 (3H; t; J=7,2Hz); 1,51-1,54 (3H; m); 4,05 (2H; s); 4,07-4,19 (4H; m); 4,33-4,45(2H; m); 6,12-6,15 (1H; m); 6,99-7,02 (2H; m), 7,04-7,09 (1H; m); 7,19-7,.25 (1H; m); 8,06 (1H; d; J=2,4Hz); 8,69 (1H; s).

Etapa 13



El compuesto (65,80 g; 0,11 mol) que fue obtenido en la Etapa 12 se disolvió en etanol (200 ml) y se agregó 1N solución de hidróxido de sodio acuosa (640 ml, 0,64 mol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 2 hrs. Se agregó 2N ácido clorhídrico (350 ml) a la solución de reacción con enfriamiento con hielo y la mezcla fue agitada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y se agregó dietil éter (500 ml) el residuo. La mezcla fue sonificada y el sólido obtenido fue recolectado por filtración. El sólido recolectado se agregó al acetato de etilo (250 ml) y se disolvió con calentamiento. Se agregó hexano (50 ml) y el sólido precipitado fue recolectado por filtración, fue secado al vacío para dar un producto objeto (41,10 g; rendimiento 81%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,93 (9H; s); 1,49 (3H; t; J=6,9Hz); 4,00 (2H; t; J=6,4Hz); 4,20 (2H; s); 4,22-4,33 (2H; m); 5,12 (1H; t); 6,36 (1H; t; J=6,8Hz); 7,21 (1H; m); 7,39-7,48 (2H; m); 7,54 (1H; s); 7,79 (1H; s); 8,79 (1H; s); 15,04 (1H; s).

EM (ESI): M^+ 476

<u>Ejemplos 1-3 - 1-102, 2-1 - 2-8, 3-1 - 3-86, 4-1 - 4-54</u>

De la misma manera como en los Ejemplos 1-1 y 1-2 y los Ejemplos indicado precedentemente, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 1-3 - 1-102, 2-1 - 2-8, 3-1 - 3-86 y 4-1 - 4-54. Las estructuras químicas de los mismos

se ilustran en las Tablas 1, 2, 3 y 4.

Ejemplos experimentales

A continuación se explican métodos de evaluación de la actividad inhibitoria de integrasa de VIH del compuesto de la presente invención.

(i) Construcción de sistema de expresión de gen de integrasa recombinante

La fenilalanina número 185 del gen de longitud completa de integrasa de VIH ("J. Virol.", 67, 425-437 (1993)) se sustituyó por histidina y se insertó en sitios de restricción de enzima NdeI y XhoI del plásmido pET21a(+) (Novagen), con lo cual se construyó un vector de expresión de integrasa pET21a-IN-F185H.

(ii) Producción y purificación de proteína integrasa

El recombinante Escherichia coli BL21(DE3) transformado con el plásmido pET21a-IN-F185H que se obtuvo en (i) fue cultivado con agitación a 30°C en un medio líquido que contiene ampicilina. Cuando el cultuivo alcanzó la fase de crecimiento logarítmica, fue agregado isopropil-β-D-tiogalactopiranosida para promover la expresión de gen de integrasa. El cultivo se continuó por 3 hrs para promover la acumulación de proteína de integrasa. El E. coli recombinante fue recolectado en nódulos por la separación centrífuga y fue conservado a -80°C.

El E. coli se suspendió en solución amortiguadora de Lysis (20 mm HEPES (pH 7,5), 5 mM DTT, 10 mM CHAPS, 10% glicerol) conteniendo 1M cloruro de sodio y fue sometido a presurización y despresurización repetida para ruptura, y a separación centrífuga a 4°C, 40.000×g, 60 min para recuperar un fragmento soluble en agua (sobrenadante). Esto se diluyó 10 veces con solución amortiguadora de Lysis sin cloruro de sodio, se mezcló con "SP-Sepharose" (Pharmacia Corporation) y se agitó a 4°C por 60 min para permitir adsorción de proteína de integrasa en la resina. La resina se lavó con solución amortiguadora

Lysis que contiene 100 mM de cloruro de sodio y la proteína de integrasa fue eluía con solución amortiguadora de Lysis que contiene 1M de cloruro de sodio.

La solución de proteína integrasa eluída se aplicó a una columna "Superdex 75" (Pharmacia Corporation) para la filtración por gel. La proteína fue eluída con solución amortiguadora de Lysis que contiene 1M cloruro de sodio.

Las fracciones obtenidas de la proteína de integrasa fueron recolectadas y conservadas en -80°C.

(iii) Preparación de solución de ADN

El ADN siguiente sintetizado por Greiner se disolvió en solución amortiguadora TE (10 mM Tris-ácido clorhídrico (pH 8,0), 1 mM EDTA) y se mezcló con el donador de ADN, AND objetivo, cada hebra complementaria (las hebras + y -) a 1 μM. La mezcla fue calentada a 95°C por 5 min, 80°C por 10 min, 70°C por 10 min, 60°C por 10 min, 50°C por 10 min y 40°C por 10 min y fue conservada a 25°C para dar un ADN de doble hebra que se usó para la prueba.

ADN donador (hebra - que tiene biotina enlazada en el término 5')

Hebra de donador +: 5'-Biotina-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CA-3' (SEQ ID NO:1)

Hebra de donador -: 5'-ACTO GCT AGA GAT TTT CCA CAC TGA CTA AAA G-3' (SEQ ID NO:2)

ADN objetivo (+, hebras - que poseen digoxigenina agregada en el término 3')

Hebra + objetivo: 5'-TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3' (SEQ ID NO:3)

Hebra - objetivo: 5'-AGT GAA TTA GCC CTT GGT CA-Dig-3' (SEQ ID NO:4)

(iv) Determinación de la actividad inhibitoria de enzima (integrasa de VIH)

El donador ADN se diluyó con solución amortiguadora de TE a 10 nM, de lo cual 50µl se agregaron a cada una de las hendiduras de la placa de microtítulo recubierta con estreptavidina (Roche) y se permitió que adsorba a 37°C por 60 min. El ADN se lavó con solución amortiguadora de fosfato (Dulbecco PBS, Sanko Junyaku Co., Ltd.) conteniendo 0,1% Tween 20 y solución amortiguadora de fosfato. Entonces, una mezcla de reacción (70 µl) que posee la composición siguiente, una substancia de prueba (10 µl) diluída con la mezcla de reacción y 100 µg/ml de proteína de integrase (10 µl) se agregaron bien a cada uno y se hizo reaccionar a 37°C por 60 min.

Luego, 50 nM de ADN objetivo (10 µl) se agregaron, se hicieron reaccionar a 37°C por 10 min y se lavaron con solución amortiguadora de fosfato que contiene 0,1% Tween 20 para detener la reacción.

Entonces, 100 mU/ml de peroxidase etiquetada la solución anticuerpo de anti-digoxigenina (Roche, 100 µl) se agregó, y la mezcla se reaccionó a las 37(C para 60 min, seguido por lavado con solución amortiguadora de fosfato que contiene 0,1% de Tween 20.

Un solución de peroxidasa colorida (Bio Rad, 100 µl) se agregó y se permitió reaccionar a la temperatura ambiente por 4 min. La reacción colorida se detuvo agregando 1N ácido sulfúrico (100 µl). La absorbancia a 450 nm fue determinada.

La actividad inhibitoria de integrase de VIH (IC_{60}) del compuesto de la presente invención fue calculada de la proporción de inhibición según la fórmula siguiente. Los resultados se ilustran en Tablas 5, 6 y 7.

Proporción de

inhibición (%) = [1-(Objeto-blanco)/(Control-blanco)]×100

Objeto; absorbancia de la hendidura en la presencia de compuesto de prueba

Control; absorbancia de hendidura en ausencia de compuesto de prueba

Blanco; absorbancia de hendidura en ausencia de compuesto de prueba, en ausencia de proteína de integrasa

Evaluación de actividad antiviral

El efecto del uso combinado del compuesto de la presente invención con los agentes anti-VIH conocidos puede determinarse como se ilustra a continuación.

Por ejemplo, el efecto del la utilización de dos drogas de inhibidor de transcriptasa inversa de nucleósido existente (Zidovudina, Lamivudina, Tenofovir), un inhibidor de transcriptasa inversa que no sea nucleósido (Efavirenz) o un inhibidor de proteasa (Indinavir, Nelfinavir) y una sustancia de prueba A, y lo similar se evalúa en un sistema de infección agudo usando las células CEM-SS infectadas por VIH-1 IIIB por el método de XTT.

Además, se evalúa el efecto de utilizàción tres drogas como substancia de prueba A, Zidovudina y Lamivudina, o substancia de prueba A, Tenofovir y Lamivudina y lo similar.

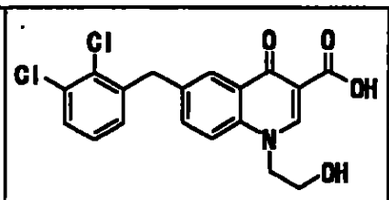
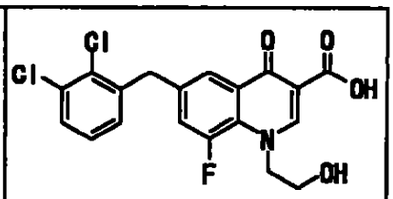
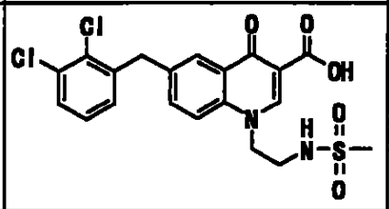
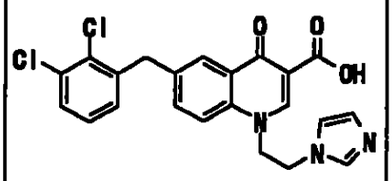
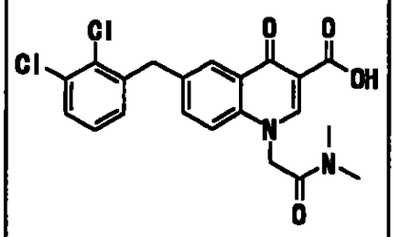
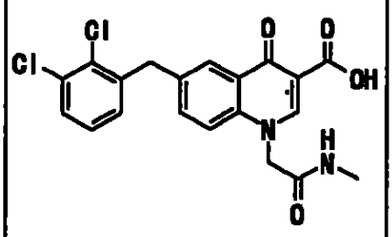
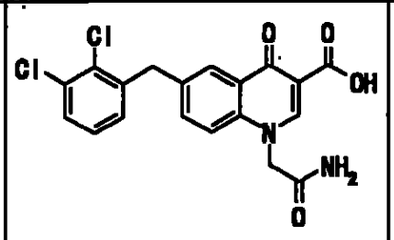
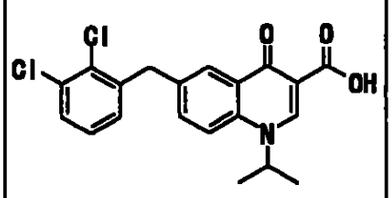
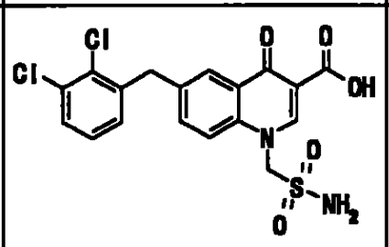
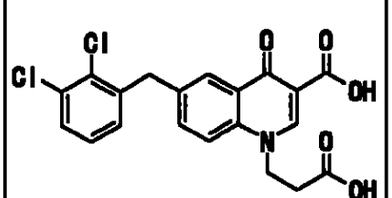
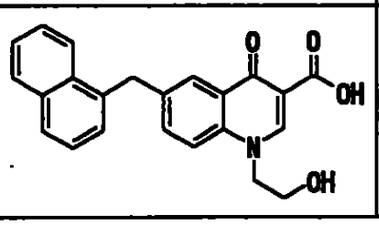
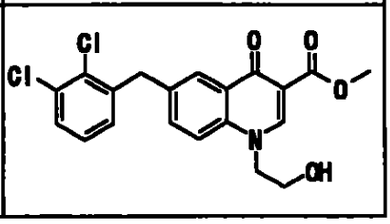
Antes de la prueba de uso combinada, es determinado IC_{50} y CC_{50} de cada agente farmacéutico solo. Se evalúa el efecto de uso de dos drogas basadas en la combinación de cinco concentraciones de agente farmacéutico A y nueve concentraciones de agente farmacéutico B que hna sido determinadas basadas en

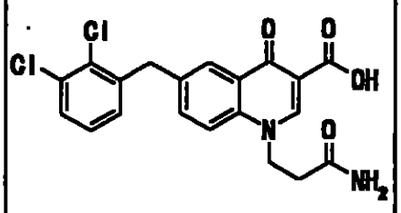
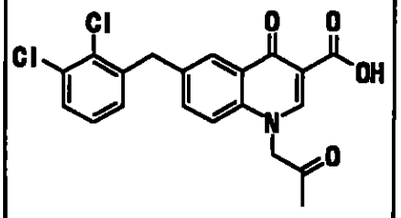
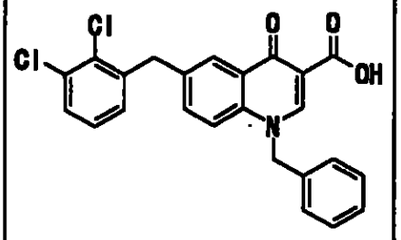
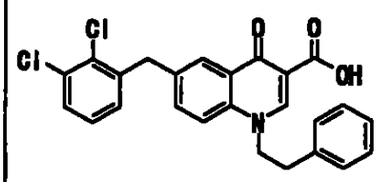
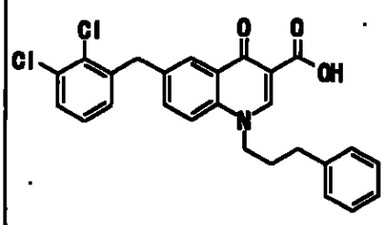
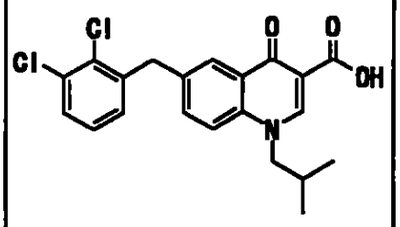
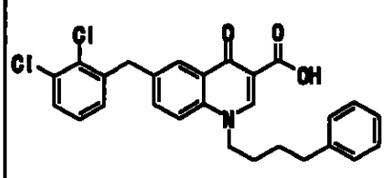
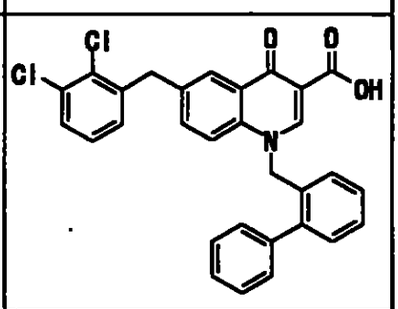
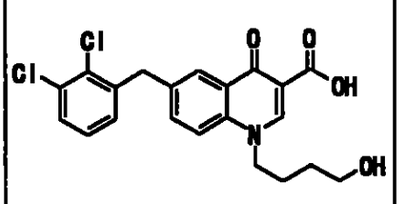
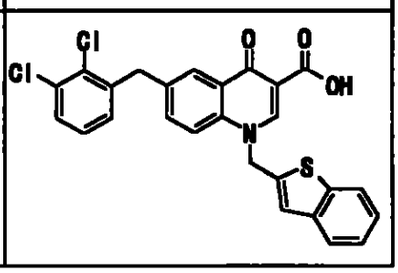
los resultados anteriores. Para el uso tres drogas, las elevadas concentraciones de agente farmacéutico B y agente farmacéutico C son mezcladas y las concentraciones obtenidas se combinan con las concentraciones de agente farmacéutico A para la evaluación.

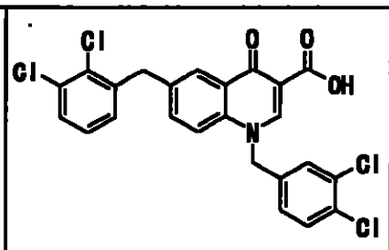
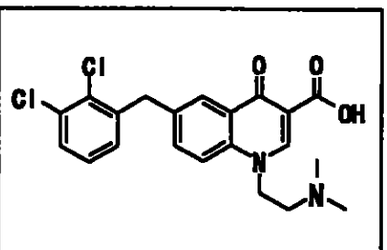
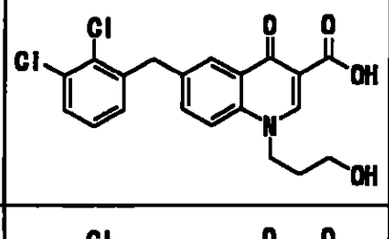
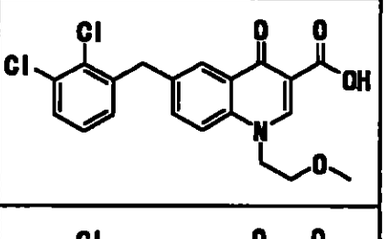
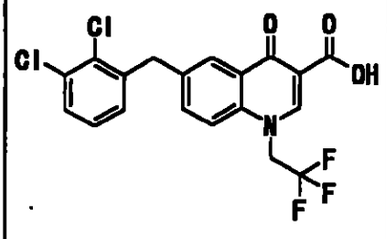
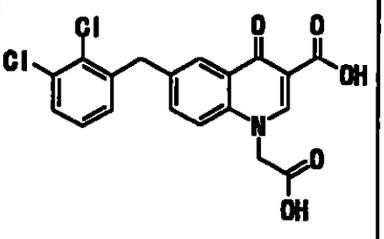
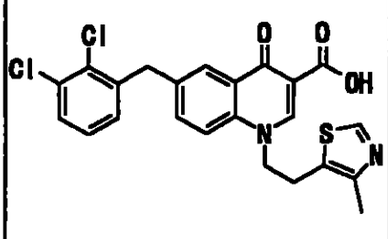
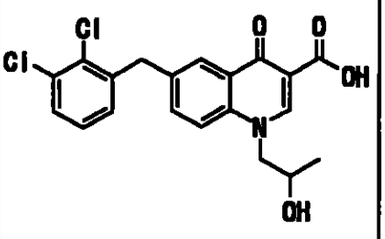
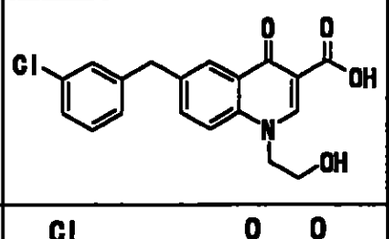
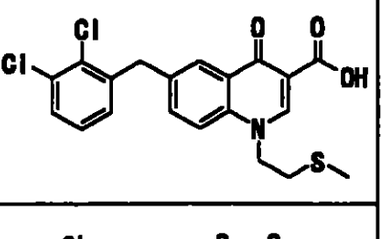
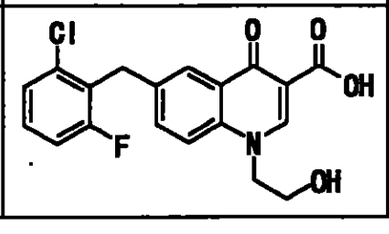
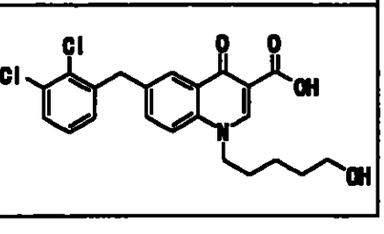
Los datos experimentales de la sustancia de prueba y el agente farmacéutico a ser combinado en el caso de uso único y uso combinado son analizados por los programas de Prichard y Shipman "MacSynergy II" versión 2.01 y "Delta graph" versión 1.5d. Una gráfico tridimensional se crea a un 95% (o 68%, 99%) de nivel de confianza, del por ciento de inhibición a la concentración de cada uno de los agentes farmacéuticos que se obtienen de los experimentos por triplicado combinados y se evalúa el efecto de la utilización combinada basada en los valores numéricos de $\mu M^2\%$ calculados de los mismos. El criterio de evaluación se ilustra a continuación.

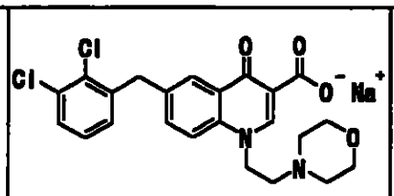
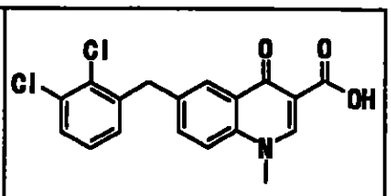
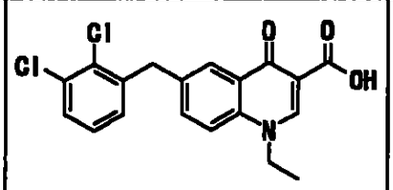
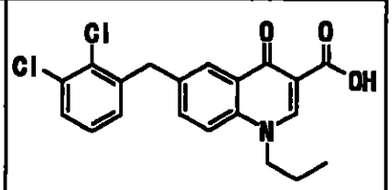
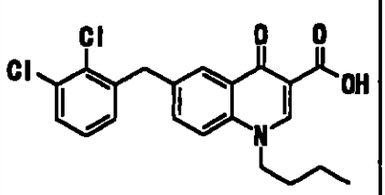
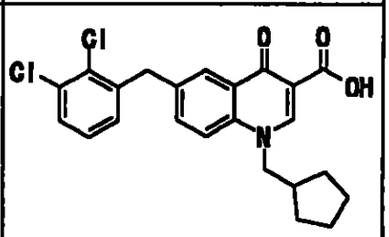
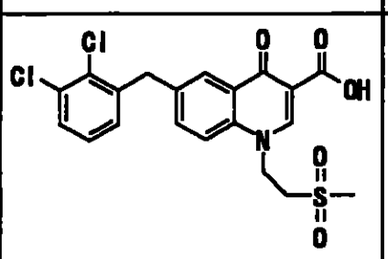
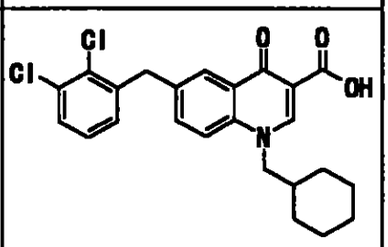
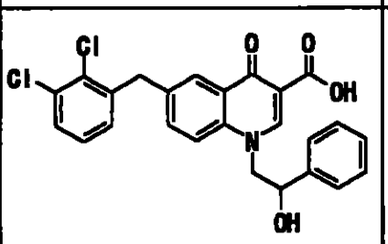
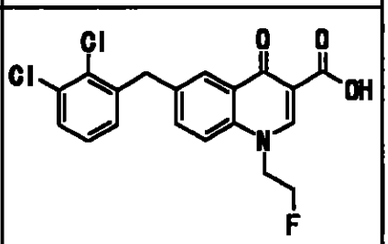
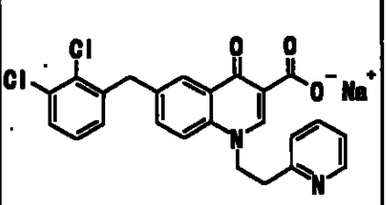
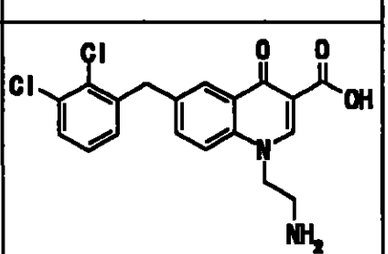
definición de interacción	$\mu M^2\%$
altamente sinérgico	>100
ligeramente sinérgico	+51 a +100
aditivo	+50 a -50
ligeramente antagónico	-51 a -100
muy antagónico	<-100

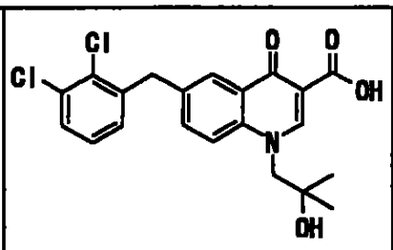
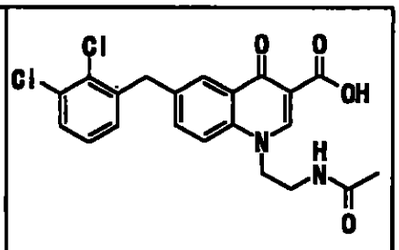
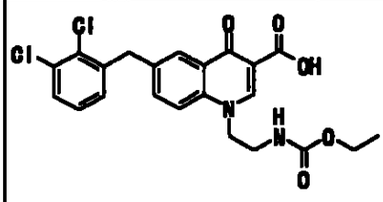
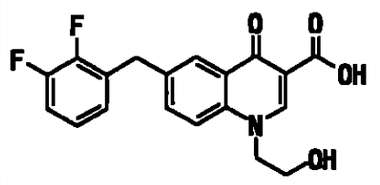
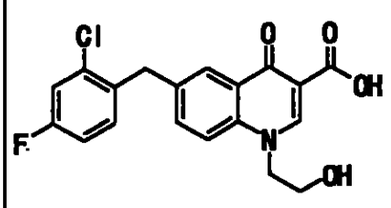
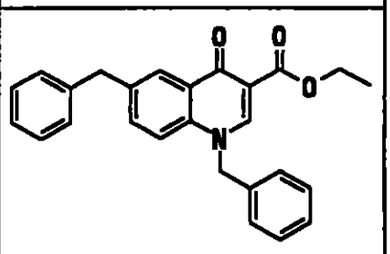
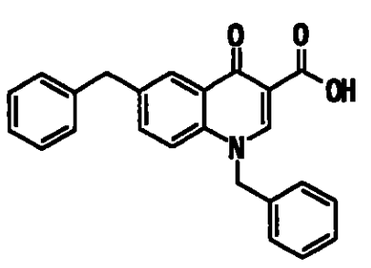
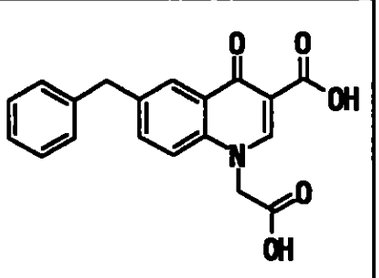
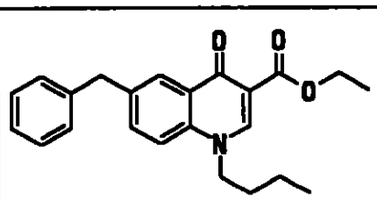
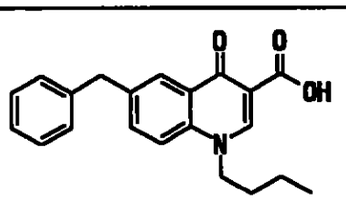
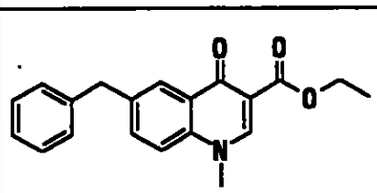
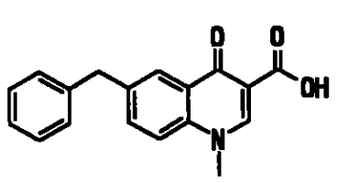
Table 1

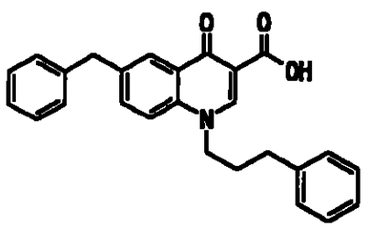
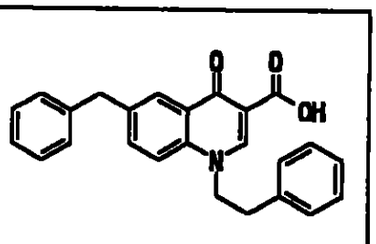
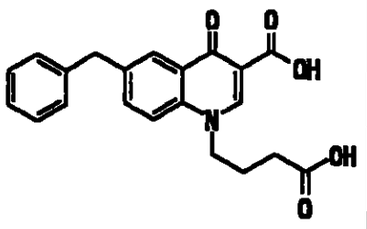
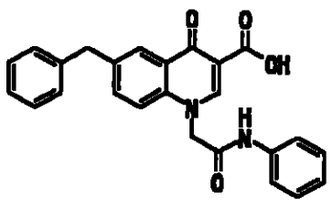
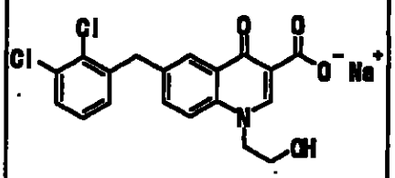
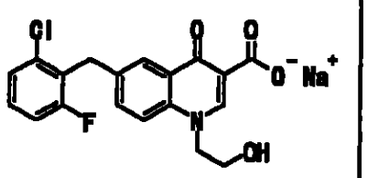
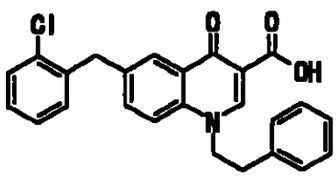
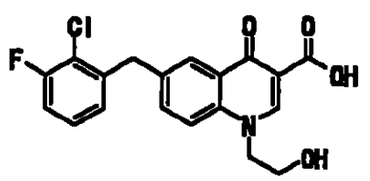
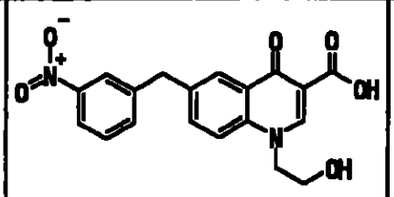
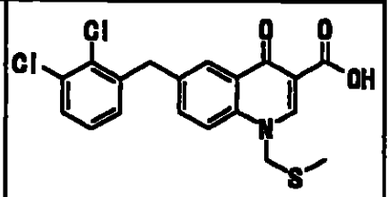
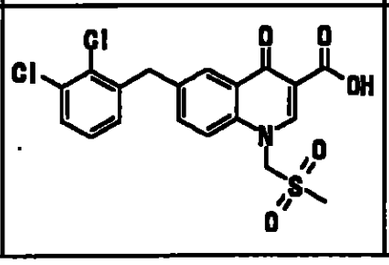
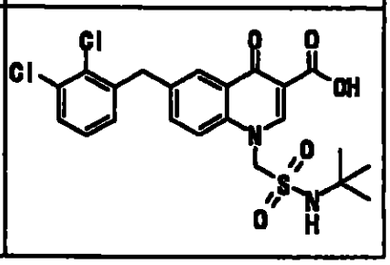
1-1		1-2	
1-3		1-4	
1-5		1-6	
1-7		1-8	
1-9		1-10	
1-11		1-12	

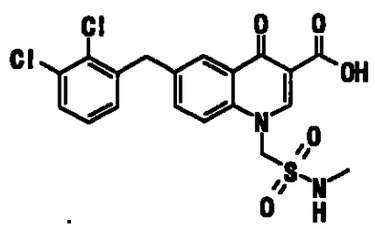
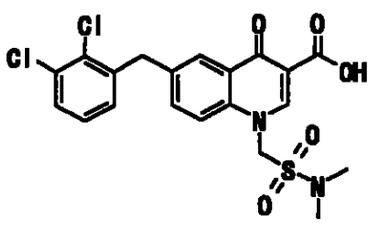
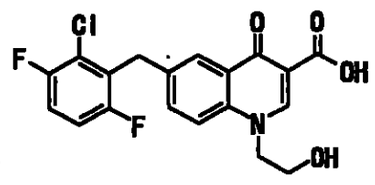
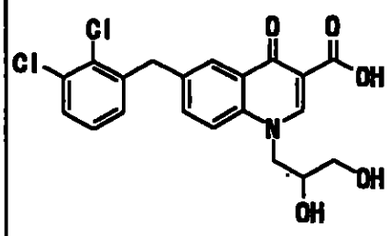
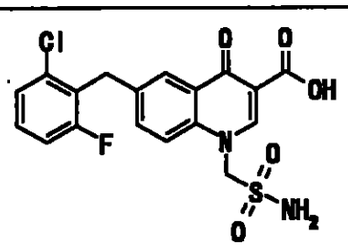
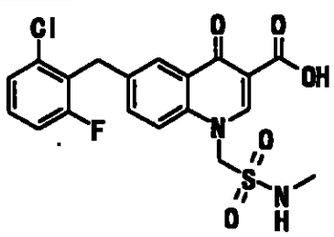
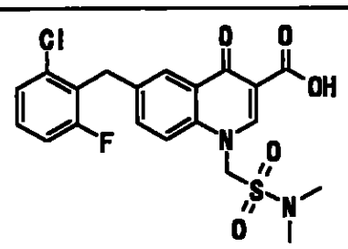
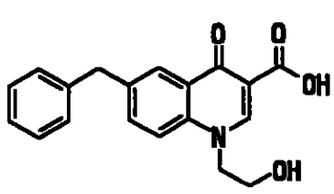
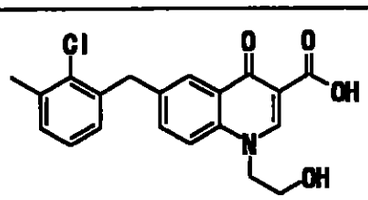
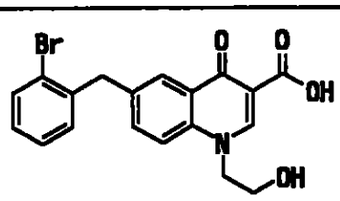
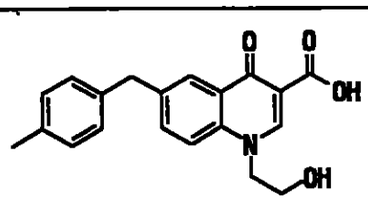
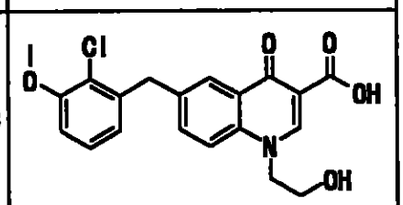
1-13		1-14	
1-15		1-16	
1-17		1-18	
1-19		1-20	
1-21		1-22	

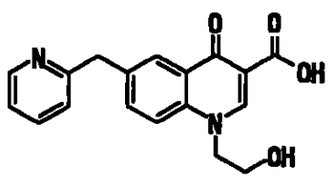
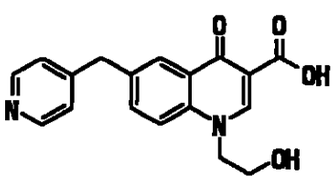
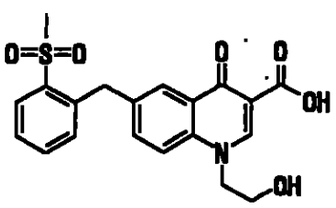
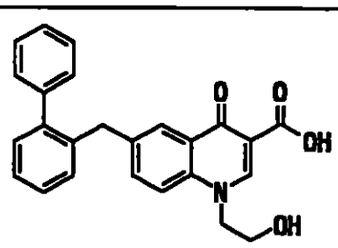
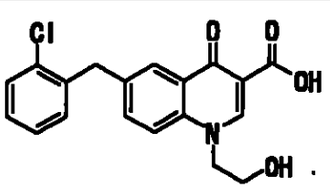
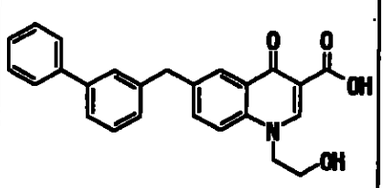
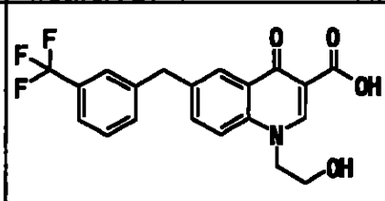
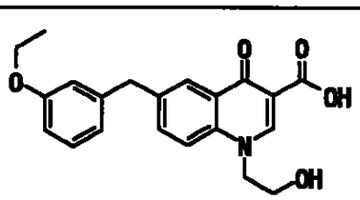
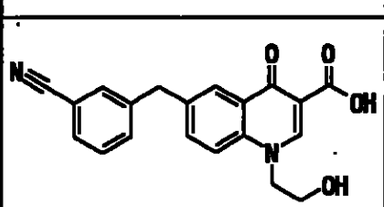
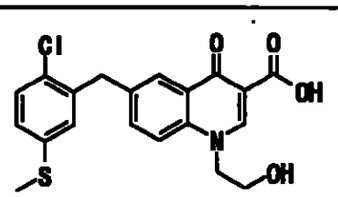
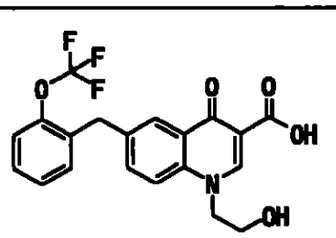
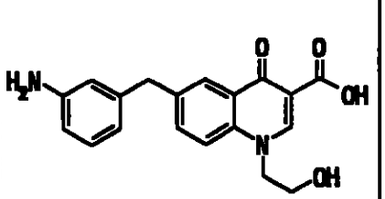
1-23		1-24	
1-25		1-26	
1-27		1-28	
1-29		1-30	
1-31		1-32	
1-33		1-34	

1-35		1-36	
1-37		1-38	
1-39		1-40	
1-41		1-42	
1-43		1-44	
1-45		1-46	

1-47		1-48	
1-49		1-50	
1-51		1-52	
1-53		1-54	
1-55		1-56	
1-57		1-58	

1-59		1-60	
1-61		1-62	
1-63		1-64	
1-65		1-66	
1-67		1-68	
1-69		1-70	

1-71		1-72	
1-73		1-74	
1-75		1-76	
1-77		1-78	
1-79		1-80	
1-81		1-82	

1-83		1-84	
1-85		1-86	
1-87		1-88	
1-89		1-90	
1-91		1-92	
1-93		1-94	

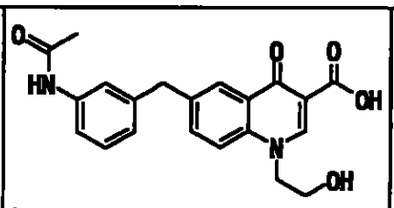
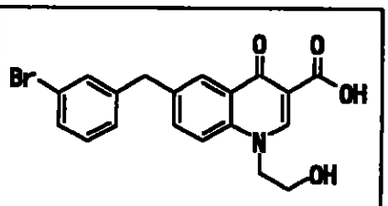
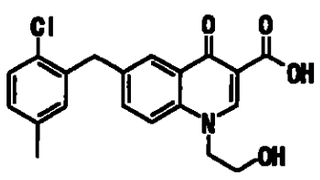
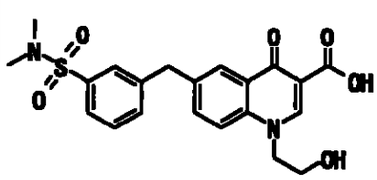
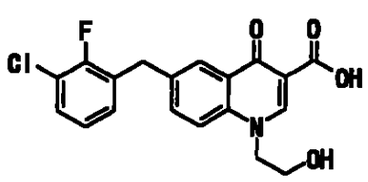
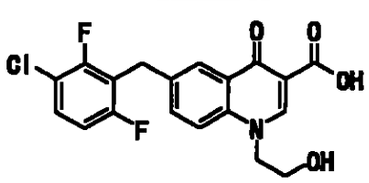
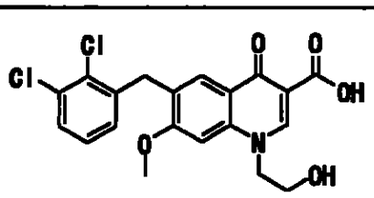
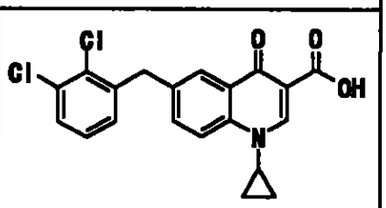
1-95		1-96	
1-97		1-98	
1-99		1-100	
1-101		1-102	

Tabla 2

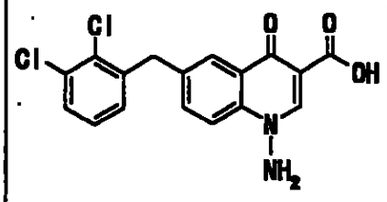
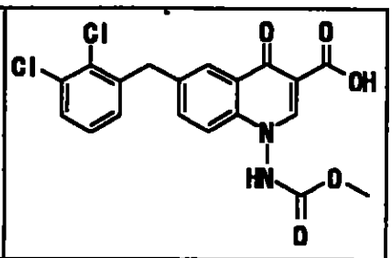
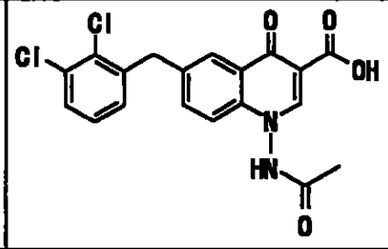
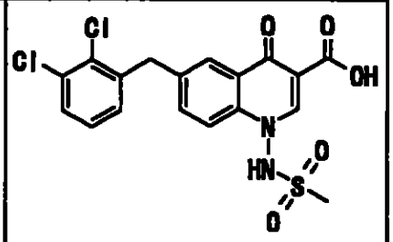
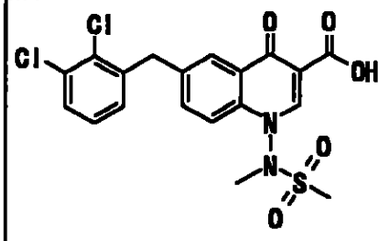
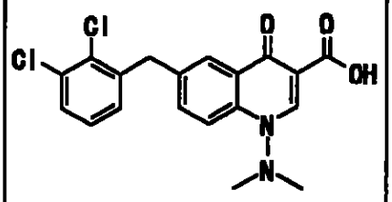
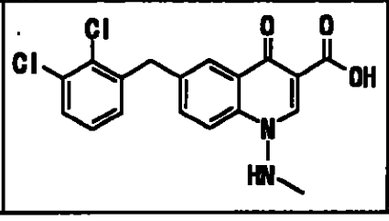
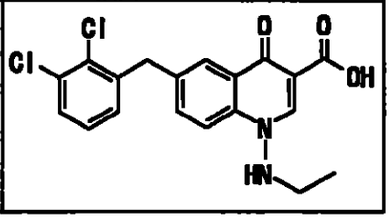
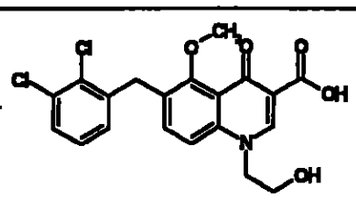
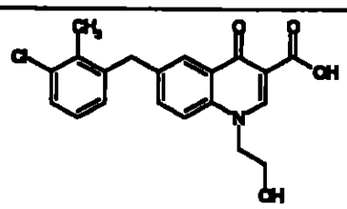
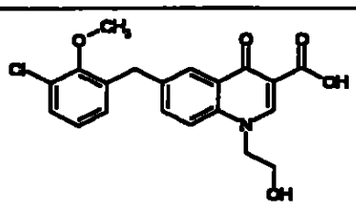
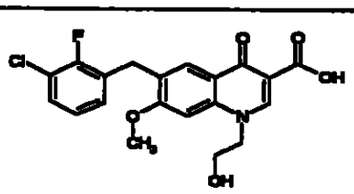
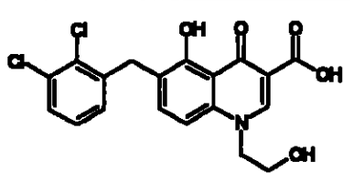
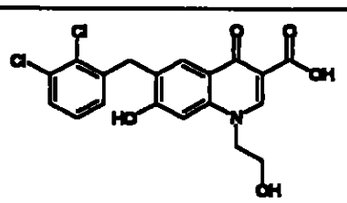
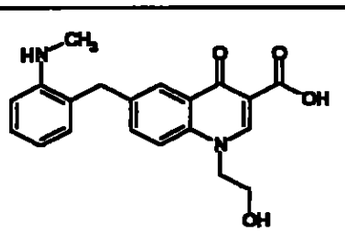
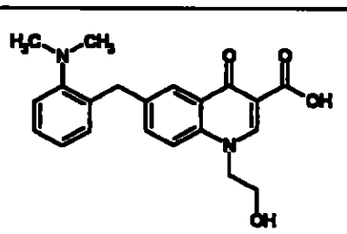
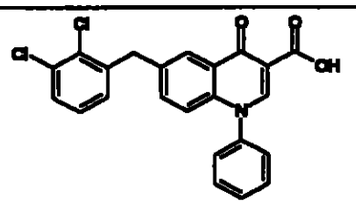
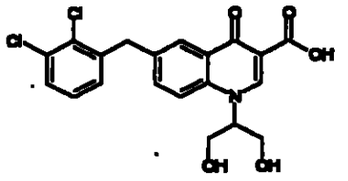
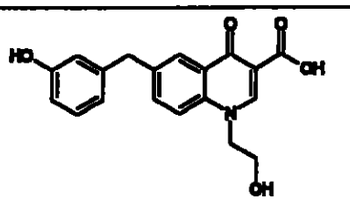
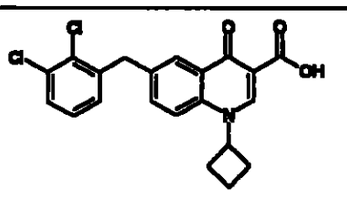
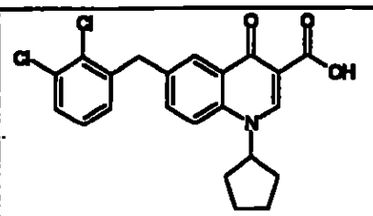
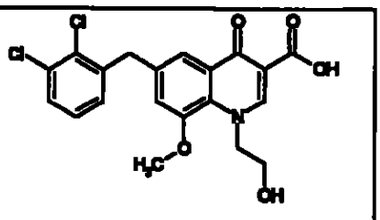
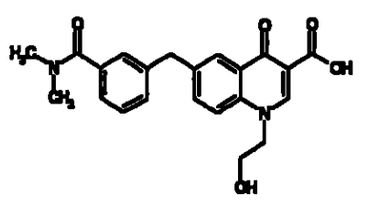
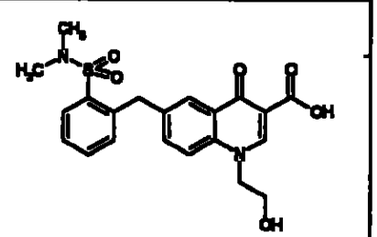
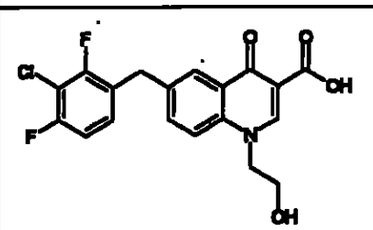
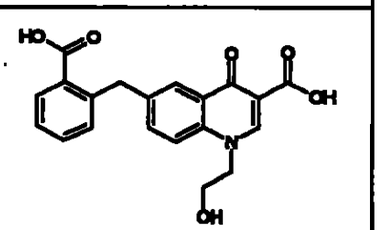
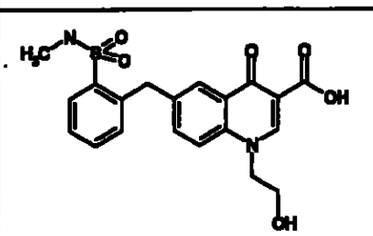
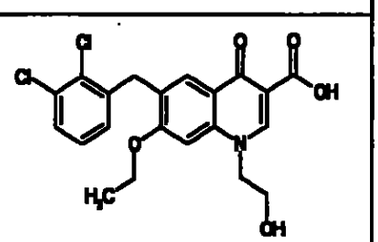
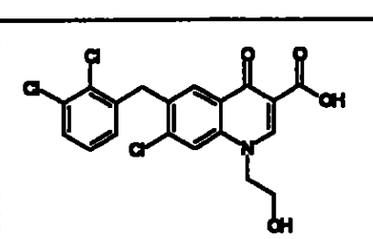
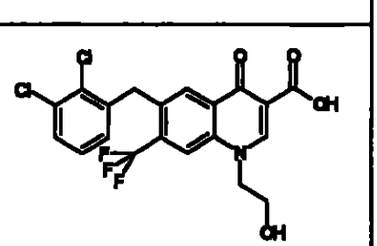
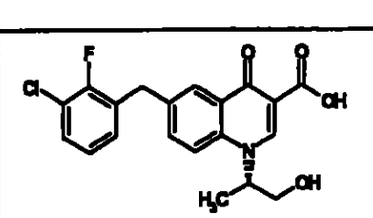
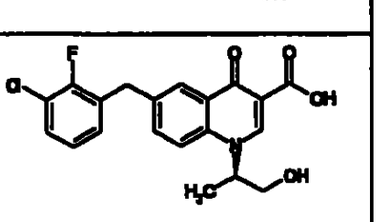
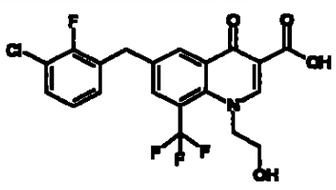
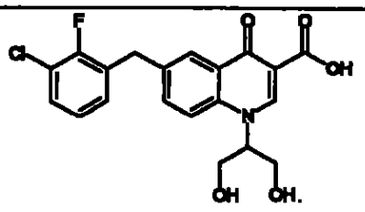
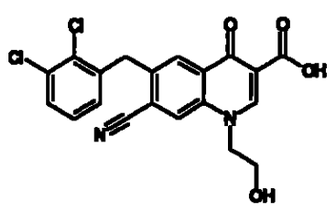
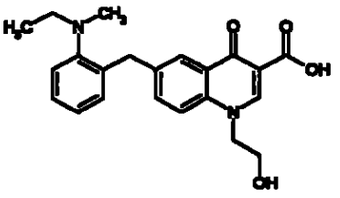
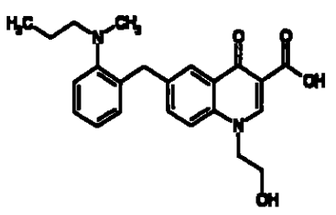
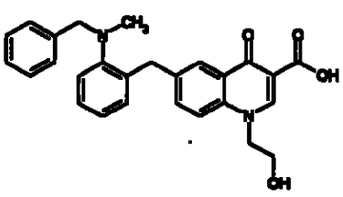
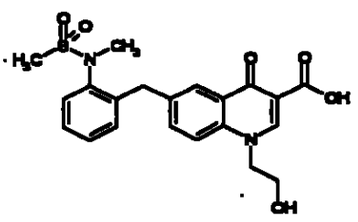
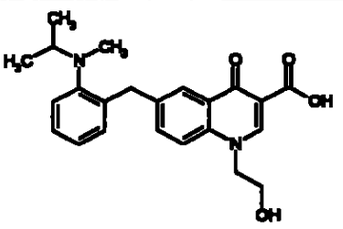
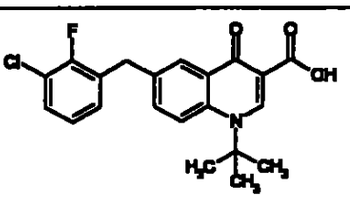
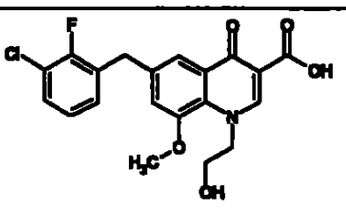
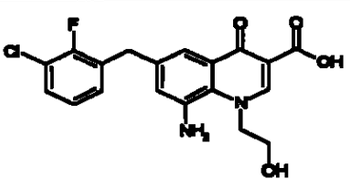
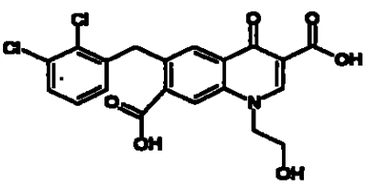
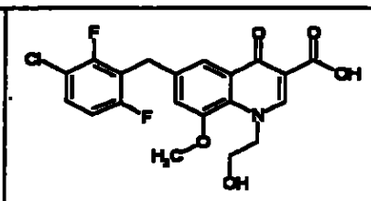
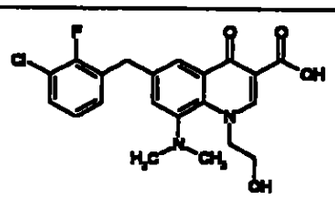
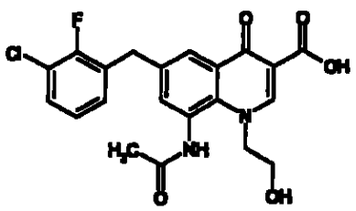
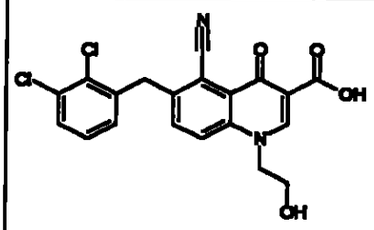
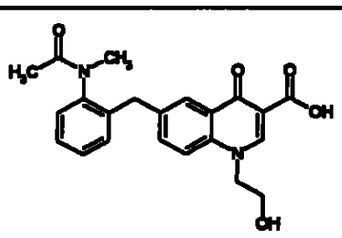
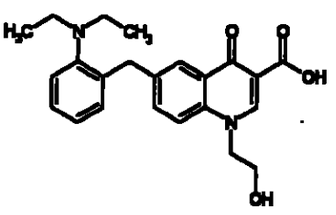
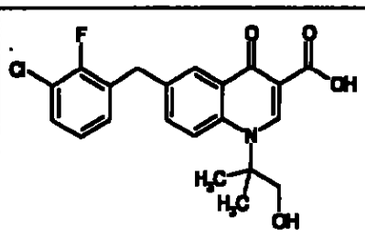
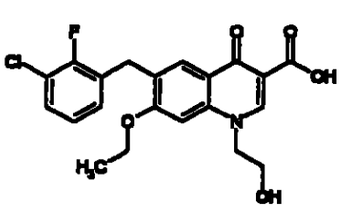
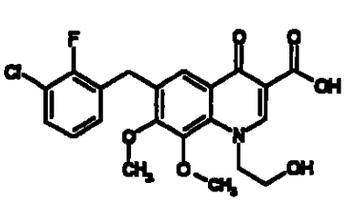
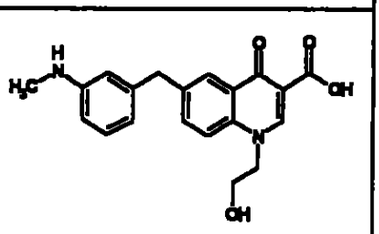
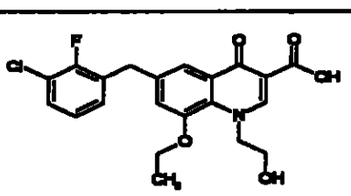
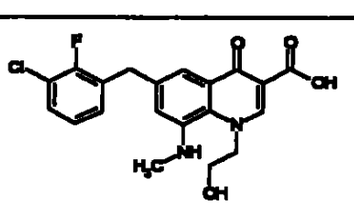
2-1		2-2	
2-3		2-4	
2-5		2-6	
2-7		2-8	

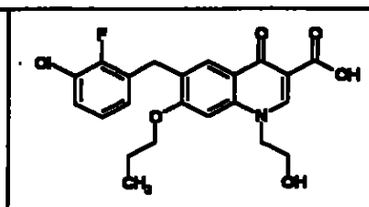
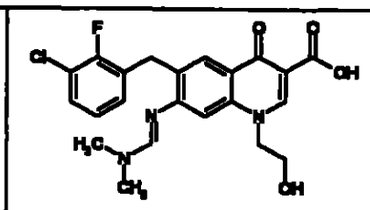
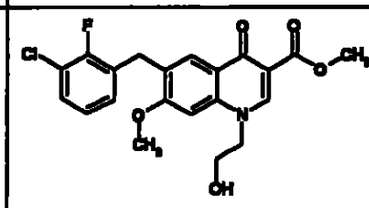
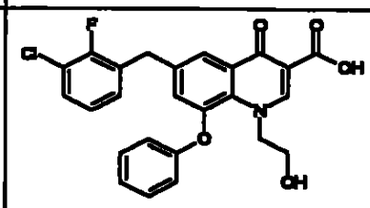
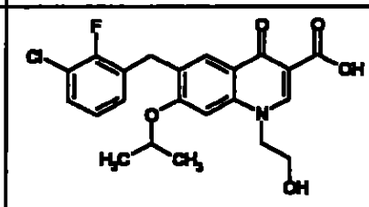
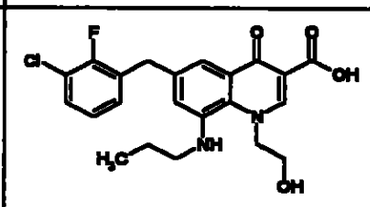
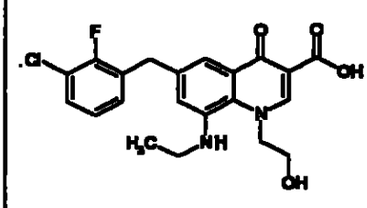
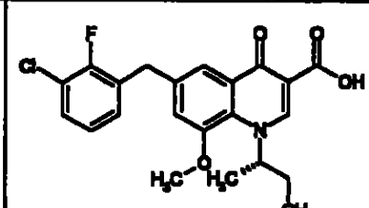
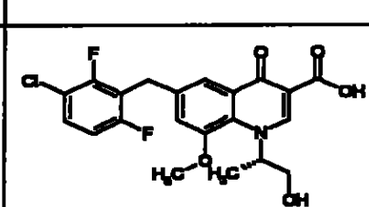
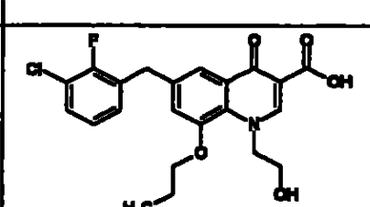
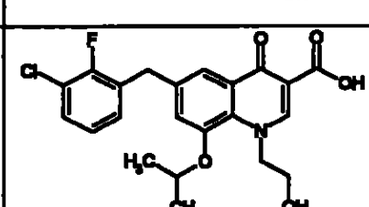
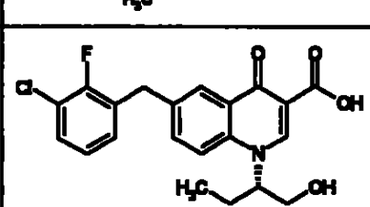
Tabla 3

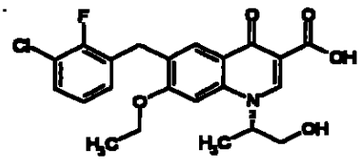
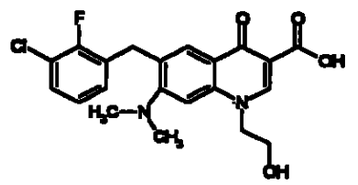
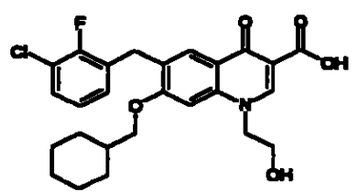
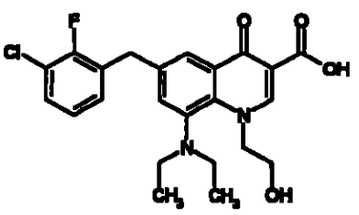
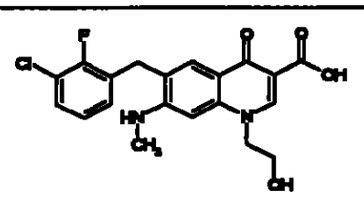
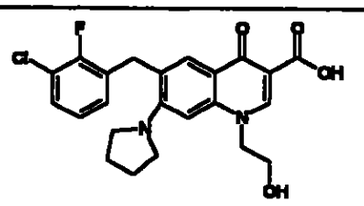
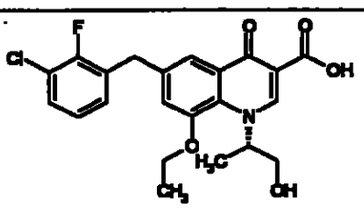
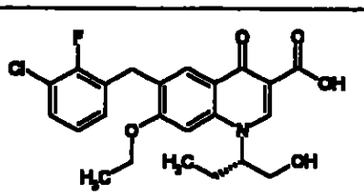
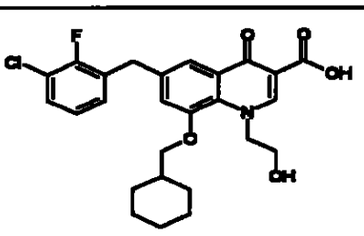
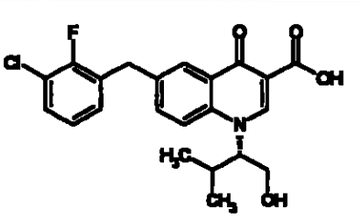
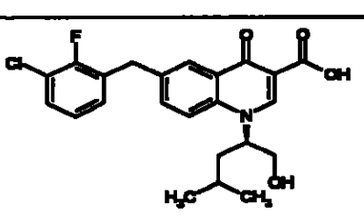
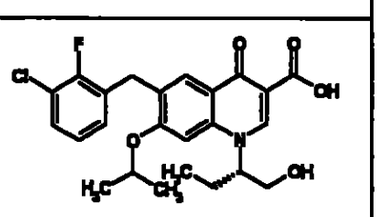
3-1		3-2	
3-3		3-4	
3-5		3-6	
3-7		3-8	
3-9		3-10	
3-11		3-12	

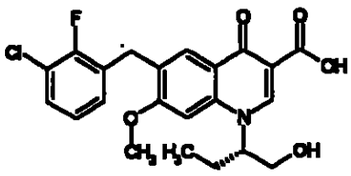
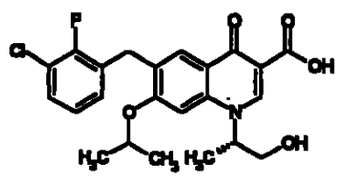
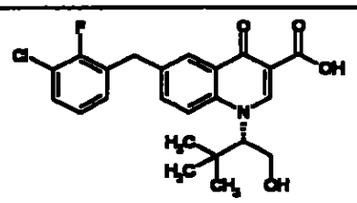
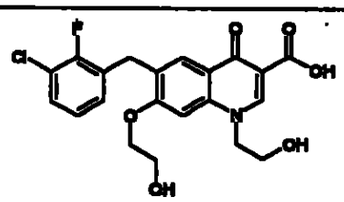
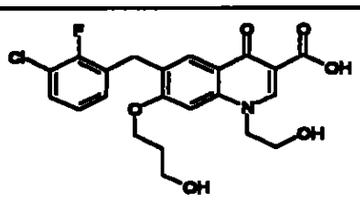
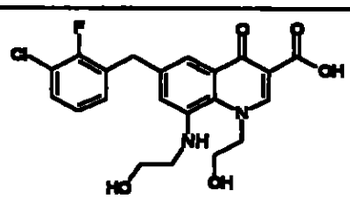
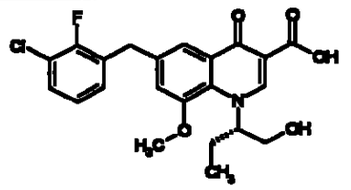
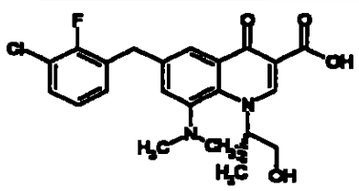
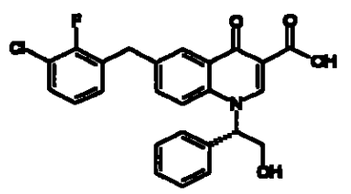
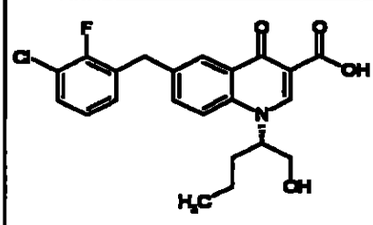
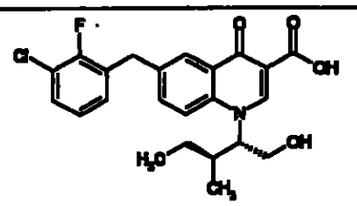
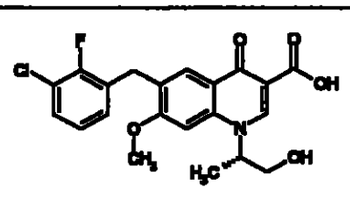
3-13		3-14	
3-15		3-16	
3-17		3-18	
3-19		3-20	
3-21		3-22	
3-23		3-24	

3-25		3-26	
3-27		3-28	
3-29		3-30	
3-31		3-32	
3-33		3-34	
3-35		3-36	

3-37		3-38	
3-39		3-40	
3-41		3-42	
3-43		3-44	
3-45		3-46	
3-47		3-48	

3-49		3-50	
3-51		3-52	
3-53		3-54	
3-55		3-56	
3-57		3-58	
3-59		3-60	

3-61		3-62	
3-63		3-64	
3-65		3-66	
3-67		3-68	
3-69		3-70	
3-71		3-72	

3-73		3-74	
3-75		3-76	
3-77		3-78	
3-79		3-80	
3-81		3-82	
3-83		3-84	

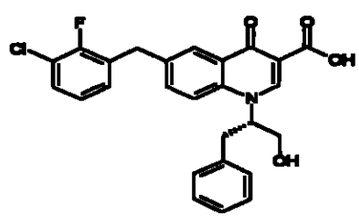
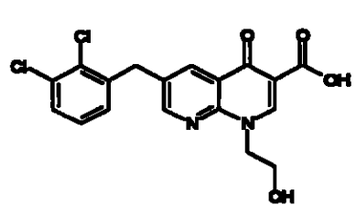
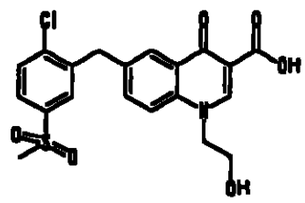
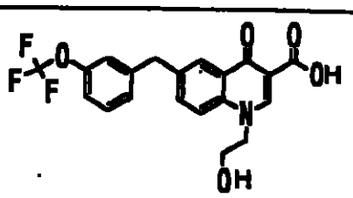
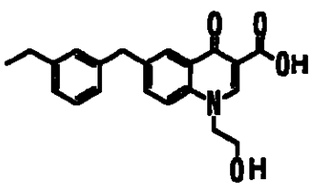
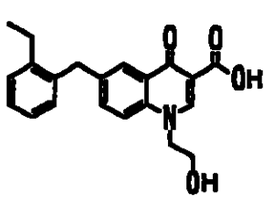
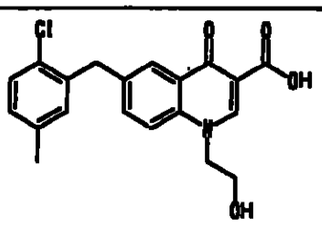
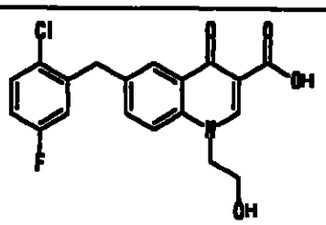
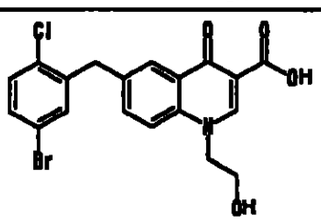
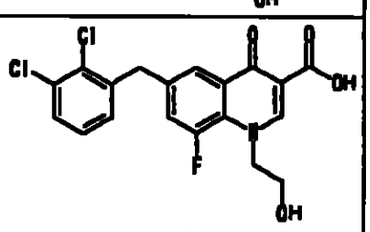
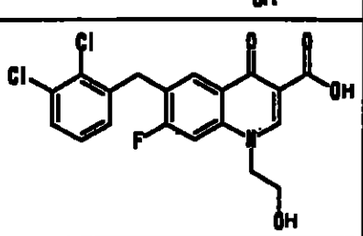
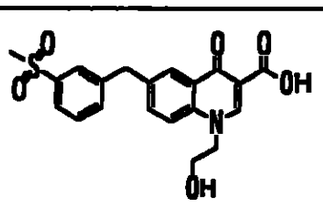
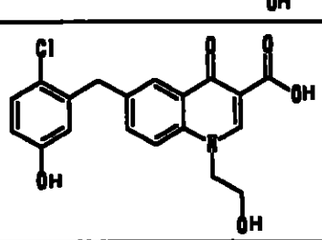
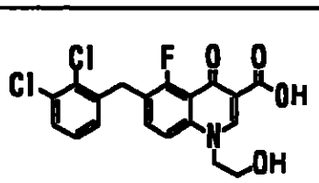
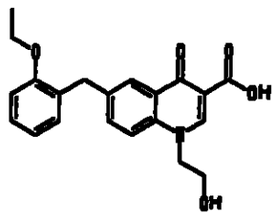
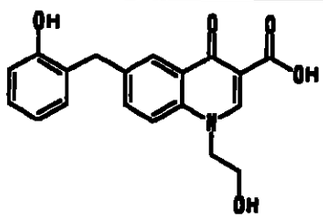
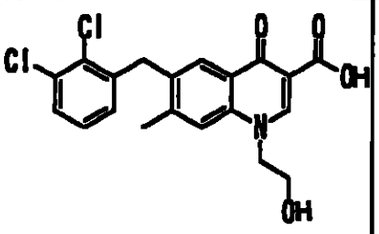
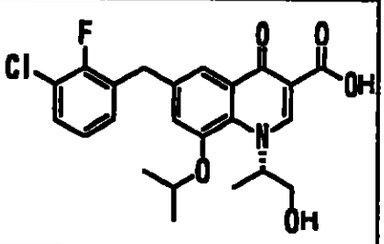
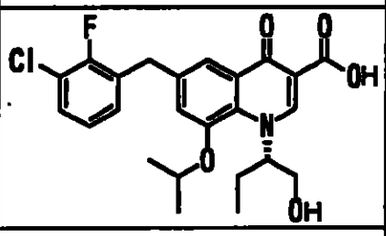
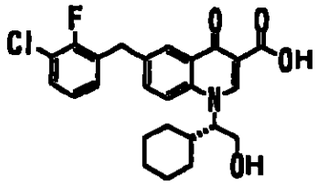
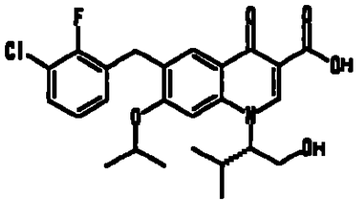
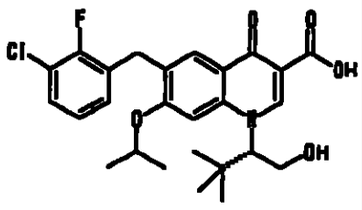
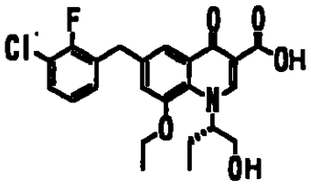
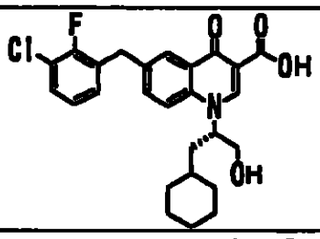
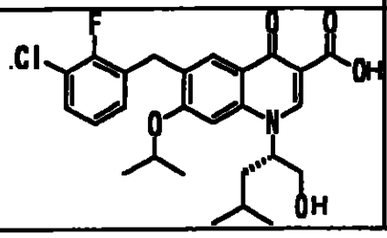
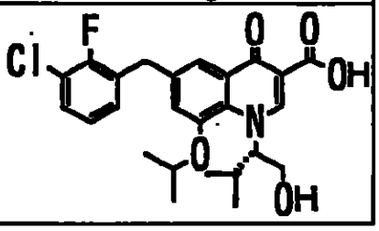
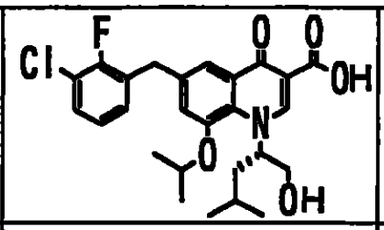
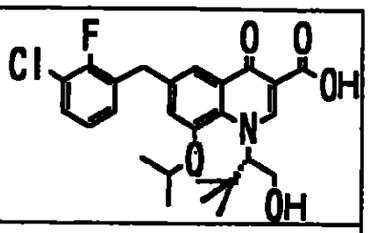
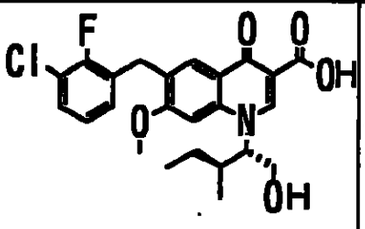
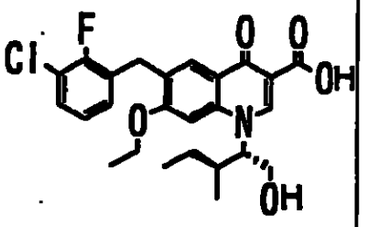
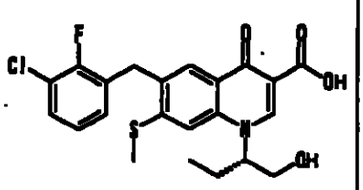
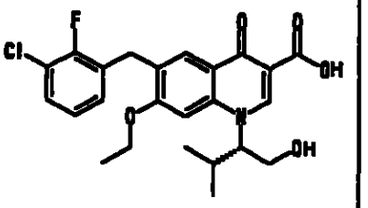
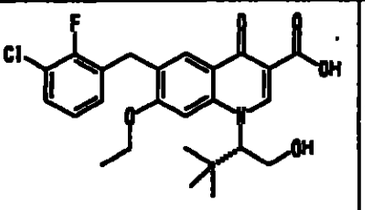
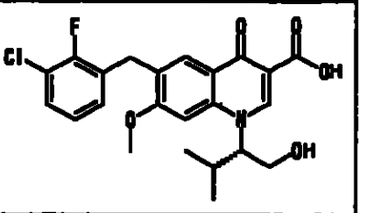
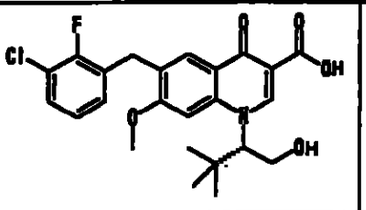
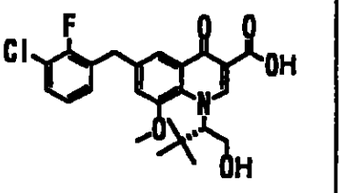
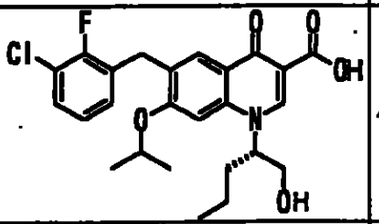
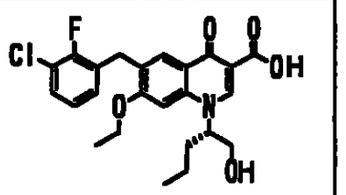
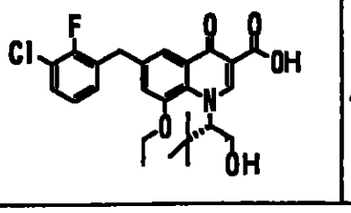
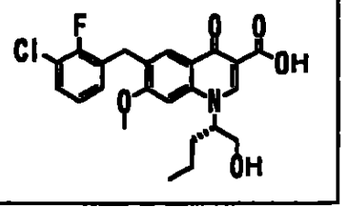
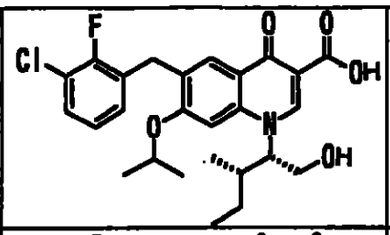
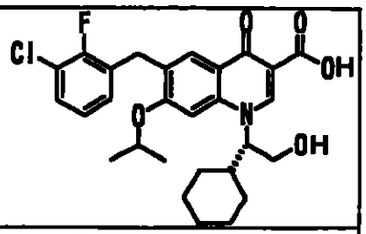
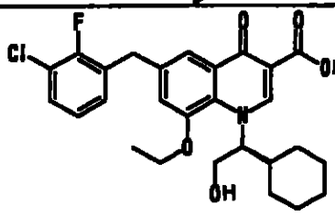
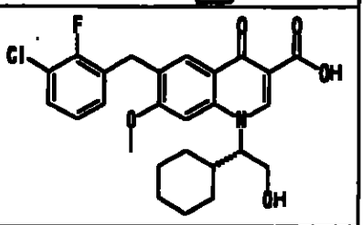
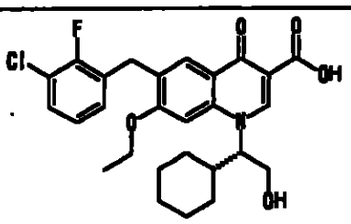
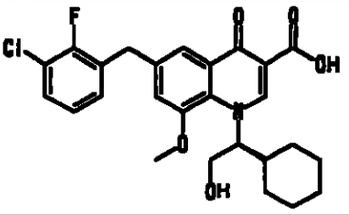
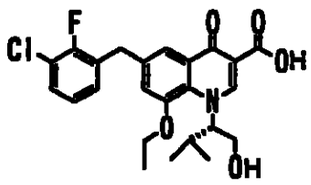
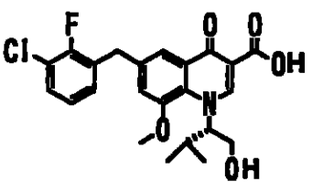
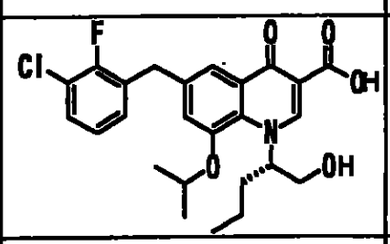
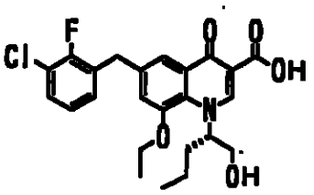
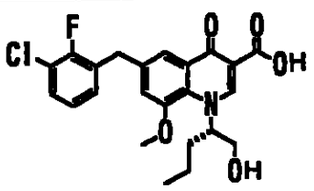
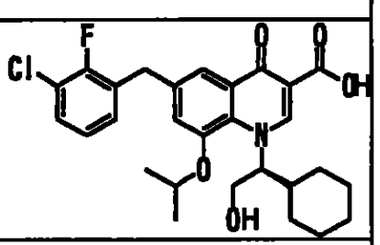
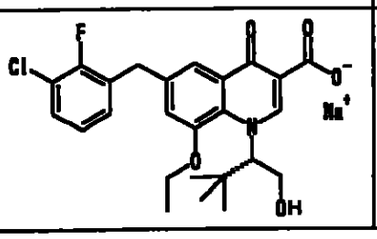
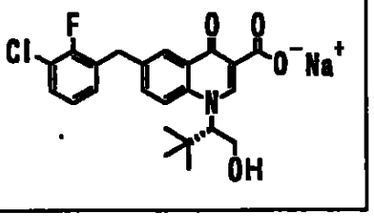
3－85		3－86	

Tabla 4

4-1		4-2	
4-3		4-4	
4-5		4-6	
4-7		4-8	
4-9		4-10	
4-11		4-12	

4－13		4－14	
4－15		4－16	
4－17		4－18	
4－19		4－20	
4－21		4－22	
4－23		4－24	

4-25		4-26	
4-27		4-28	
4-29		4-30	
4-31		4-32	
4-33		4-34	
4-35		4-36	
4-37		4-38	

4－39		4－40	
4－41		4－42	
4－43		4－44	
4－45		4－46	
4－47		4－48	
4－49		4－50	
4－51		4－52	

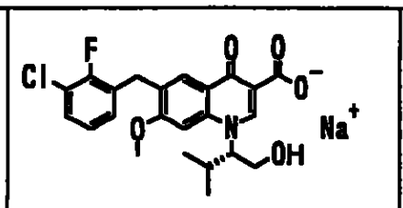
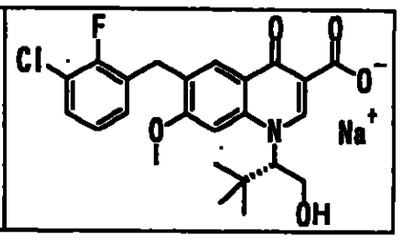
4－53		4－54	

Tabla 5

Ej. No.	Actividad enzima IC_{50} (μM)	Ej. No.	Actividad enzima IC_{50} (μM)
1-1	0.029	1-2	0.033
1-3	0.36	1-4	0.24
1-6	0.14	1-7	0.067
1-8	0.046	1-9	0.017
1-10	0.072	1-11	0.18
1-12	0.71	1-13	0.14
1-14	0.075	1-15	0.23
1-16	0.032	1-17	0.084
1-18	0.12	1-19	0.081
1-20	0.69	1-21	0.074
1-22	0.11	1-23	0.19
1-24	0.29	1-25	0.16
1-26	0.18	1-27	0.076
1-28	0.059	1-29	0.24
1-30	0.14	1-31	0.17
1-32	0.068	1-33	0.14
1-34	0.35	1-36	0.18
1-37	0.11	1-38	0.17
1-39	0.18	1-40	0.11
1-41	0.21	1-42	0.13
1-43	0.024	1-44	0.051

1-45	0.21	1-46	0.42
1-47	0.098	1-48	0.38
1-49	0.053	1-50	0.11
1-51	0.18	1-63	0.02
1-64	0.056	1-65	0.12
1-66	0.049	1-67	0.79
1-68	0.049	1-69	0.074
1-70	0.082	1-71	0.013
1-72	0.025	1-73	0.031
1-74	0.098	1-75	0.016
1-76	0.028	1-77	0.063
1-78	0.59	1-79	0.077
1-80	0.35	1-86	0.15
1-87	0.14	1-88	0.45
1-92	0.28	1-93	0.37
1-96	0.23	1-97	0.13
2-1	0.17	2-2	0.18
2-3	0.11	2-4	0.018
2-5	0.30	2-6	0.092
2-7	0.079	2-8	0.085

Tabla 6

Ej. No.	Actividad enzima IC_{50} (μM)	Ej. No.	Actividad enzima IC_{50} (μM)
3-1	0.47	3-2	0.2
3-3	0.19	3-4	0.011
3-5	0.024	3-6	0.011
3-8	0.34	3-9	0.084
3-10	0.018	3-12	0.016
3-13	0.029	3-14	0.014
3-17	0.013	3-20	0.01
3-21	0.03	3-22	0.79
3-23	0.0072	3-24	0.039
3-25	0.069	3-26	0.011
3-27	0.075	3-33	0.0087
3-34	0.011	3-35	0.011
3-36	0.051	3-37	0.011
3-38	0.015	3-39	0.049
3-42	0.72	3-43	0.018

3-44	0.0096	3-45	0.015
3-47	0.0086	3-48	0.021
3-49	0.0079	3-50	0.018
3-52	0.012	3-53	0.0079
3-54	0.0064	3-55	0.0087
3-56	0.012	3-57	0.015
3-58	0.008	3-59	0.008
3-60	0.0055	3-61	0.0076
3-62	0.027	3-63	0.017
3-64	0.018	3-65	0.015
3-66	0.048	3-67	0.0064
3-69	0.0043	3-72	0.0038
3-73	0.0033	3-74	0.0049
3-76	0.0085	3-77	0.0089
3-78	0.016	3-79	0.0067
3-80	0.0088	3-86	0.14

Tabla 7

Ej. No.	Actividad de enzima IC_{50} (μM)	Ej. No.	Actividad de enzima IC_{50} (μM)
4-1	0.86	4-4	0.55
4-5	0.13	4-6	0.46
4-7	0.13	4-8	0.033
4-9	0.021	4-11	0.22
4-12	0.065	4-13	0.30
4-15	0.031	4-16	0.0071
4-17	0.0031	4-18	0.0020
4-19	0.0029	4-20	0.0017
4-21	0.0045	4-22	0.0029
4-23	0.0038	4-24	0.0025
4-25	0.0019	4-26	0.0015
4-27	0.0029	4-28	0.0027
4-29	0.0045	4-30	0.0029
4-31	0.0021	4-32	0.0029
4-33	0.0020	4-34	0.0039
4-35	0.0043	4-36	0.0037
4-37	0.0019	4-38	0.0033
4-39	0.0041	4-40	0.0043
4-41	0.0023	4-42	0.0023
4-43	0.0028	4-44	0.0024
4-45	0.0034	4-46	0.0050
4-47	0.0023	4-48	0.0030
4-49	0.0057	4-50	0.0031

Los datos de RMN y EM de los compuestos de los Ejemplos ilustrados en Tabla 1 a Table 4 indicadas precedentemente se describen a continuación.

Ejemplo 1-1

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,75(2H; t; J=4,7Hz); 4,36(2H; s); 4,60(2H; t; J=4,8Hz); 4,98(1H; brs); 7,37-7,39(1H; m); 7,45(1H; dd; J=1,4; 7,6Hz); 7,57(1H; dd; J=1,5; 8,0Hz); 7,81(1H; dd; J=2,1; 8,9Hz); 8,02(1H; d; J=8,8Hz); 8,15(1H; d; J=1,8Hz); 8,86(1H; s), 15,18(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 392

Ejemplo 1-2

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,78 (2H; m); 4,35 (2H; s); 4,64 (2H; m); 5,00 (1H; m); 7,39 (2H; m); 7,47 (1H; m); 7,58 (1H; m); 8,00 (1H; m); 8,81 (1H; s); 14,80 (1H; s)

EM (ESI): M^+409

Ejemplo 1-3

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,85(3H; s); 3,41(2H; m); 4,37(2H; s); 4,63(2H; t; J=5,6Hz); 7,25-7,29(1H; m); 7,39(1H; dd; J=7,8; 7,8Hz); 7,47(1H; dd; J=1,5; 7,7Hz); 7,58(1H; dd; J=1,5; 7,8Hz); 7,84(1H; dd; J=2,0; 8,9Hz); 8,00(1H; d; J=8,9Hz); 8,15(1H; d; J=1,8Hz); 8,91(1H; s)

EM (ESI): M^+ 469

Ejemplo 1-4

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,38 (2H; s); 4,46 (2H; t; J= 5,9 Hz); 4,90 (2H; t; J= 5,9 Hz); 6,84 (1H; s); 7,14 (1H; s); 7,37-7,47 (3H; m); 7,59 (1H; m); 7,82 (1H; m); 8,01 (1H; m); 8,15 (1H; s), 8,66 (1H, s), 14,99 (1H, s)

EM (ESI): M^+441

Ejemplo 1-5

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,87 (3H; s); 3,12 (3H; s); 4,35 (2H; s); 5,59 (2H; s); 7,38-7,45 (2H; m); 7,57 (1H; m); 7,71-7,76 (2H; m); 8,12 (1H; s); 8,94 (1H; s)

EM (ESI): M^+432

Ejemplo 1-6

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,64 (3H; d; J= 4,4); 4,35 (2H; s); 5,24 (2H; s); 7,35-7,47 (2H; m); 7,56-7,65 (2H; m); 7,80 (1H; m); 8,13 (1H; s); 8,32 (1H; q; J= 4,4 Hz); 9,00 (1H; s)

EM (ESI): M^+416

Ejemplo 1-7

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,36 (2H; s); 5,23 (2H; s); 7,35-7,45 (2H; m); 7,54-7,65 (3H; m); 7,83-7,88 (2H; m); 8,13 (1H; s); 9,01 (1H; s)

EM (ESI): M^+404

Ejemplo 1-8

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,57 (6H; d; J= 6,5 Hz); 4,37 (2H; s); 5,24 (1H; m); 7,38 (1H; dd; J= 7,7; 7,7 Hz) 7,46 (1H; dd; J= 1,6; 7,7 Hz); 7,58 (1H; dd; J= 1,6; 7,7 Hz); 7,85 (1H; dd; J= 2,1; 8,9 Hz); 8,15-8,18 (2H; m); 8,86 (1H; s)

EM (ESI): M^+389

Ejemplo 1-9

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,35 (2H; s); 5,98 (2H; s); 7,37-7,44 (4H; m); 7,57 (1H; m); 7,83 (1H; m); 8,10-8,12 (2H; m); 8,99 (1H; s)

EM (ESI): M^+440

Ejemplo 1-10

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,85 (2H; m); 4,36 (2H; s); 4,74 (2H; m); 7,38-7,46 (2H; m); 7,58 (1H; m); 7,85 (1H; m); 8,00 (1H; m); 8,14 (1H; s); 9,00 (1H; s)

EM (ESI): M^+419

Ejemplo 1-11

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,74 (2H; dt; J= 4,8; 5,6 Hz); 4,59 (2H; t; J= 4,9 Hz); 4,66 (2H; s); 4,98 (1H; t; J= 5,6 Hz); 7,48-7,53 (4H; m); 7,85-8,08 (5H; m); 8,18 (1H; m); 8,83 (1H; s); 15,24 (1H; brs)

EM (ESI): M^+373

Ejemplo 1-12

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,70 (2H; m); 3,72 (3H; s); 4,27 (2H; s); 4,38 (2H; m); 4,96 (1H; br); 7,32-7,41 (2H; m); 7,54 (1H; dd; J= 1,8; 7,3 Hz); 7,61 (1H; dd; J= 2,2; 8,8 Hz); 7,76 (1H; d; J= 8,8 Hz); 8,00 (1H; d; J= 2,2 Hz); 8,55 (1H; s)

EM (ESI): M^+405

Ejemplo 1-13

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,67 (2H; m); 4,37 (2H; s); 4,73 (2H; m); 6,97 (1H; br); 7,38-7,48 (3H; m); 7,58 (1H; m); 7,87 (1H; m); 8,01 (1H; m); 8,15 (1H; s); 8,93 (1H; s)

EM (ESI): M^+418

Ejemplo 1-14

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,30 (3H; s); 4,34 (2H; s); 5,62 (2H; s); 7,37 (1H; m); 7,44 (1H; m); 7,55 (1H; m); 7,72-7,78 (2H; m); 8,10 (1H; s); 8,90 (1H; s)

EM (ESI): M^+403

Ejemplo 1-15

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,31 (2H; s); 5,84 (2H; s); 7,26-7,41 (7H; m); 7,55 (1H; m); 7,73 (1H; m); 7,83 (1H; m); 8,13 (1H; m); 9,23 (1H; s); 15,18 (1H; brs)

EM (ESI): M^+437

Ejemplo 1-16

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,12 (2H; t; J= 7,3 Hz); 4,38 (2H; s); 4,78 (2H; t; J= 7,3 Hz); 7,20-7,28 (5H; m); 7,37-7,47 (3H; m); 7,58 (1H; m); 7,85 (1H; m); 8,09 (1H; m); 8,15 (1H; s); 8,79 (1H; s); 15,07 (1H; brs)

EM (ESI): M^+451

Ejemplo 1-17

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,13 (2H; tt; J= 7,3; 7,6 Hz); 2,70 (1H; t; J= 7,6 Hz); 4,36 (2H; s); 4,58 (2H; t; J= 7,3 Hz); 7,15-7,24 (5H; m); 7,38-7,44 (3H; m); 7,57 (1H; m); 7,82 (1H; m); 7,96 (1H; m); 8,13 (1H; s); 8,98 (1H; s); 15,14 (1H; brs)

EM (ESI): M^+465

Ejemplo 1-18

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,89 (6H; d; J= 6,7 Hz); 2,16 (1H; tq; J= 6,7; 7,6 Hz); 4,37 (2H; s); 4,39 (2H; d; J= 7,6 Hz); 7,38-7,47 (2H; m); 7,58 (1H; m); 7,83 (1H; dd; J= 2,0; 8,9 Hz); 8,02 (1H; d; J= 8,9Hz); 8,14 (1H; d; J= 2,0 Hz); 8,97 (1H; s); 15,15 (1H; brs)

EM (ESI): M^+403

Ejemplo 1-19

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,61-1,64(2H; m); 1,76-1,84(2H; m); 2,60(2H; t; J=7,5Hz); 4,36(2H; s); 4,56(2H; t; J=7,2Hz); 7,15-7,17(3H; m); 7,22-7,24(2H; m); 7,38-7,40(1H; m); 7,44(1H; m); 7,56-7,59(1H; m); 7,82(1H; d; J=2Hz); 7,96(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; d; J=1,8Hz); 9,01(1H; s); 15,15(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 514

Ejemplo 1-20

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 4,28(2H; s); 5,73(2H; s); 7,02(1H; d; J=7,6Hz); 7,27-7,43(11H; m); 7,55(1H; d; J=7,6Hz); 7,60-7,62(1H; m); 8,08(1H; d; J=1,6Hz); 8,92(1H; s); 14,97(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 502

Ejemplo 1-21

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,45-1,49(2H; m); 1,81-1,85(2H; m); 3,42(2H; t; J=6,3Hz); 4,36(2H; s); 4,58(2H; t; J=7,4Hz); 7,38(1H; dd; J=7,7; 7,8Hz); 7,44-7,46(1H; m); 7,57(1H; dd; J=1,4; 7,8Hz); 7,83(1H; dd; J=2,0; 8,8Hz); 8,0(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; d; J=1,8Hz); 9,01(1H; s); 15,18(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 420

Ejemplo 1-22

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,32(2H; s); 6,16(2H; s); 7,32-7,42(4H; m); 7,51-7,55(2H; m); 7,77-7,89(3H; m); 8,06-8,12(2H; m); 9,31(1H; s); 15,02(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 494

Ejemplo 1-23

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,31(2H; s); 5,83(2H; s); 7,19-7,21(1H; m); 7,33-7,43(2H; m); 7,54-7,59(2H; m); 7,68-7,79(3H; m); 8,12(1H; s); 9,25(1H; s); 15,05(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 508

Ejemplo 1-24

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,18(6H; s); 2,64(2H; br); 4,36(2H; s); 4,63(2H; br); 7,38-7,40(1H; m); 7,45(1H; d; J=1,3Hz); 7,56-7,58(1H; m); 7,84(1H; m); 8,00(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; d; J=1,7Hz); 8,90(1H; s); 15,15(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 419

Ejemplo 1-25

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,93-1,98(2H; m); 3,45(2H; t; J=5,6Hz); 4,36(2H; s); 4,59(2H; t; J=7,0Hz); 4,68(1H; br); 7,37(1H; dd; J=7,7; 7,8Hz); 7,44-7,468(1H; m); 7,57(1H; d; J=7,8Hz); 7,83-7,99(1H; m); 8,00(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; s); 8,96(1H; s); 15,16(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 406

Ejemplo 1-26

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,21(3H; s); 3,70(2H; t; J=4,8Hz); 4,36(2H; s); 4,75(2H; t; J=4,8Hz); 7,38(1H; dd; J=7,7; 7,7Hz); 7,44-7,47(1H; m); 7,58(1H; dd; J=1,6; 7,8Hz); 7,83(1H; dd; J=2,1; 8,9Hz); 8,04(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; d; J=2,0Hz); 8,89(1H; s); 15,14(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 406

Ejemplo 1-27

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,36(2H; s); 5,68(2H; q; J=8,7Hz); 7,38(1H; dd; J=7,7; 7,7Hz); 7,46(1H; dd; J=1,7; 7,7Hz); 7,89(1H; dd; J=2,1; 8,9Hz); 8,13-8,16(2H; m); 9,11(1H; s); 14,71(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 430

Ejemplo 1-28

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,34(2H; s); 4,78(2H; s); 7,34-7,44(2H; m); 7,55-7,57(1H; m); 7,69(1H; d; J=8,7Hz); 7,76(1H; d; J=9,0Hz); 8,09(1H; s); 8,85(1H; s); 15,37(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 406

Ejemplo 1-29

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,04(3H; s); 3,27-3,38(2H; m); 4,37(2H; s); 4,78(2H; t; J=6,8Hz); 7,37-7,39(1H; m); 7,45-7,47(1H; m); 7,58-7,61(1H; m); 7,85-7,87(1H; m); 8,03-8,05(1H; m); 8,15(1H; s); 8,73(1H; s); 8,81(1H; s)

EM (ESI): M^+ 473

Ejemplo 1-30

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,20(3H; d; J=6,2Hz); 3,96(1H; br); 4,15-4,23(1H; m); 4,36(2H; s); 4,65-4,69(1H; m); 5,02(1H; br); 7,37(1H; dd; J=7,7; 8,0Hz); 7,45(1H; d; J=6,6Hz); 7,57(1H; d; J=8,1Hz); 7,81(1H; d; J=8,8Hz); 8,03(1H; d; J=9,1Hz); 8,13(1H; s); 8,84(1H; s)

EM (ESI): M^+ 406

Ejemplo 1-31

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,19 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,00 (1H; br); 7,27-7,40 (4H; m); 7,86 (1H; m); 8,02 (1H; m); 8,26 (1H; m); 8,86 (1H; s); 15,29 (1H; s)

EM (ESI): M^+357

Ejemplo 1-32

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,10(3H; s); 2,95(2H; t; J=6,6Hz); 4,37(2H; s); 4,76(2H; t; J=6,6Hz); 7,38(1H; dd; J=7,7; 7,8Hz); 7,45-7,47(1H; m); 7,58(1H; dd; J=1,5; 7,9Hz); 7,90(1H; dd; J=2,0; 8,9Hz); 8,00(1H; d; J=8,9Hz); 8,15(1H; d; J=1,8Hz); 9,02(1H; s); 15,12(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 422

Ejemplo 1-33

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,75(2H; s); 4,33(2H; s); 4,60(2H; t; J=4,8Hz); 4,98(1H; br); 7,30-7,33(1H; m); 7,39-7,42(2H; m); 7,80(1H; dd; J=1,7; 8,9Hz); 8,02(1H; d; J=8,9Hz); 8,09(1H; s); 8,85(1H; s); 15;14(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 375

Ejemplo 1-34

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,33-1,44(4H; m); 1,75-1,81(2H; m); 3,36-3,38(2H; m); 4,54(2H; t; J=7,2Hz); 7,38(1H; dd; J=7,7; 7,7Hz); 7,46(1H; d; J=8,1Hz); 7,57(1H; d; J=7,8Hz); 7,83(1H; d; J=8,7Hz); 8,00(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; s); 9,01(1H; s); 15,19(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 1-35

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,33-2,45(4H; br); 2,64(2H; t; J=6,2Hz); 3,52(2H; t; J=4,4Hz); 4,27(2H; s); 4,40(2H; br); 7,34-7,42(2H; m); 7,55-7,60(2H; m); 7,71(1H; d; J=8,6Hz); 8,04(1H; s); 8,57(1H; s)

EM (ESI): M^+ 461

Ejemplo 1-36

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,08(3H; s); 4,37(2H; s); 7,37(1H; dd; J=7,7; 7,7Hz); 7,44-7,46(1H; m); 7,57(1H; dd; J=1,7; 7,8Hz); 7,84-7,87(1H; m); 7,92(1H; d; J=8,8Hz); 8,12(1H; s); 9,01(1H; s); 15,20(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 362

Ejemplo 1-37

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,41(3H; t; J=7,1Hz); 4,36(2H; s); 4,58(2H; q; J=7,1Hz); 7,38(1H; dd; J=7,8; 7,7Hz); 7,44-7,46(1H; m); 7,57(1H; dd; J=1,5; 7,9Hz); 7,83(1H; dd; J=2,1; 8,8Hz); 8,01(1H; d; J=8,8Hz); 8,14(1H; s); 9,02(1H; s); 15,18(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 376

Ejemplo 1-38

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,90(3H; t; J=7,3Hz); 1,77-1,85(2H; m); 4,36(2H; s); 4,51(2H; t; J=7,3Hz); 7,38(1H; dd; J=7,8; 7,6Hz); 7,44-7,46(1H; m); 7,58(1H; dd; J=1,7; 7,8Hz); 7,83(1H; dd; J=2,1; 8,8Hz); 8,02(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; d; J=2,0Hz); 9,02(1H; s); 15,18(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 390

Ejemplo 1-39

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,90(3H; t; J=7,3Hz); 1,30-1,37(2H; m); 1,74-1,79(2H; m); 4,36(2H; s); 4,54(2H; t; J=7,3Hz); 7,38(1H; dd; J=7,6; 7,8Hz); 7,46(1H; dd; J=1,7; 7,6Hz); 7,58(1H; dd; J=1,7; 7,8Hz); 7,83(1H; dd; J=2,1; 8,9Hz); 8,00(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; d; J=2,0Hz); 9,01(1H; s); 15,18(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 404

Ejemplo 1-40

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,27-1,29(2H; m); 1,47-1,50(2H; m); 1,59-1,66(4H; m); 2,31-2,40(1H; m); 4,36(2H; s); 4,51(2H; d; J=7,6Hz); 7,38-7,47(2H; m); 7,57(1H; dd; J=1,5; 7,8Hz); 7,82(1H; dd; J=2,0; 8,8Hz); 8,05(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; d; J=1,8Hz); 9,028 (1H; s); 15,16(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 430

Ejemplo 1-41

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,11(3H; s); 3,77(2H; t); 4;37(2H; s); 4,99(2H; t); 7,35-7,41(1H; m); 7,47(1H; d); 7,58(1H; d; J=7,8Hz); 7,83-7,92(2H; m); 8,16(1H; s); 9,05(1H; s)

EM (ESI): M^+ 454

Ejemplo 1-42

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,10(4H; br); 1,54-1,65(4H; br); 1,83(1H; br); 4,36(2H; s); 4,40(2H; d; J=7,4Hz); 7,38(1H; dd; J=7,7; 7,8Hz); 7,45-7,48(1H; m); 7,58(1H; dd; J=1,6; 7,8Hz); 7,81-7,84(1H; m); 8,02(1H; d; J=8,9Hz); 8,13(1H; s); 8,93(1H; s); 15,17(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 444

Ejemplo 1-43

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,37(2H; s); 4,49-4,56(1H; m); 4,77-4,82(1H; m); 4,91-4,97(1H; m); 5,81(1H; d; J=4,7Hz); 7,30-760(8H; m); 7,81(1H; d; J=11,0Hz); 8,08(1H; d; J=8,9Hz); 8,17(1H; d); 8,93(1H; s); 15,19(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 468

Ejemplo 1-44

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,37(2H; s); 4,72-4,76(1H; m); 4,92(2H; t; J=4,6Hz); 4,98-5,01(1H; m); 7,38(1H; dd; J=7,8; 8,1Hz); 7,44-7,46(1H; m); 7,58(1H; dd; J=1,6; 7,9Hz); 7,84(1H; dd; J=2,1; 9,0Hz); 8,03(1H; d; J=9,3Hz); 8,15(1H; d; J=1,8Hz); 8,78(1H; s); 8,98(1H; s)

EM (ESI): M^+ 394

Ejemplo 1-45

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,21(2H; br); 4,27(2H; s); 4,65(2H; br); 7,20-7,28(2H; m); 7,33-7,41(2H; m); 7,54-7,70(5H; m); 7,77(1H; d; J=8,7Hz); 8,05(1H; s); 8,50(1H; s); 8,52(1H; s)

EM (ESI): M^+ 453

Ejemplo 1-46

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,93(2H; t); 4,35(2H; s); 4,48(2H; s); 7,38(1H; dd; J=7,7; 7,7Hz); 7,45(1H; d; J=6,2Hz); 7,57(1H; d; J=7,7Hz); 7,82(1H; d); 8,02(1H; d; J=9,1Hz); 8,13(1H; s); 8,92(1H; s)

EM (ESI): M^+ 391

Ejemplo 1-47

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,13(6H; s); 4,35(2H; s); 4,50(2H; s); 4,90(1H; brs); 7,35-7,46(2H; m); 7,57(1H; d; J=7,7Hz); 7,78(1H; d; J=7,1Hz); 8,10(1H; s); 8,19(1H; d; J=9,0Hz); 8,88(1H; s); 15,22(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 420

Ejemplo 1-48

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,68(3H; s); 3,46(2H; br); 4,36(2H; s); 4,56(2H; br); 7,38-7,60(3H; m); 7,81-8,13(4H; m); 8,80(1H; s)

EM (ESI): M^+ 433

Ejemplo 1-49

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,00(3H; t; J=7,0Hz); 3,41(2H; br); 3,82(2H; q); 4,36(2H; s); 4,57(2H; br); 7,24(1H; m); 7,38(1H; m); 7,46(1H; m); 7,58(1H; m); 7,83(1H; m); 8,03(1H; m); 8,13(1H; s); 8,82(1H; s)

EM (ESI): M^+ 463

Ejemplo 1-50

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75(2H; m); 4,26(2H; s); 4,61(2H; t; J=4,8Hz); 5,00(1H; br); 7,17-7,36(3H; m); 7,83(1H; dd; J=2,0; 8,8Hz); 8,03(1H; d; J=8,9Hz); 8,21(1H; s); 8,87(1H; s); 15,22(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 360

Ejemplo 1-51

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75(2H; m); 4,28(2H; s); 4,61(2H; t; J=4,8Hz); 5,00(1H; br); 7,24-7,28(1H; m); 7,44-7,55(2H; m); 7,80(1H; dd; J=2,1; 8,8Hz); 8,02(1H; d; J=8,9Hz); 8,13(1H; d; J=1,9Hz); 8,86(1H; s); 15,22(1H; s)

EM (ESI): M^+ 376

Ejemplo 1-52

^{1}H RMN ($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 1,42(3H; t; J=7,1Hz); 4,05(2H; s); 4,40(2H; q; J=7,1Hz); 5,35(2H; s); 7,13-7,28(8H; m); 7,33-7,35(2H; m); 8,41(1H; d; J=2,0Hz); 8,58(1H; s)

EM (ESI): M^+ 398

Ejemplo 1-53

^{1}H RMN ($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 4,10(2H; s); 5,48(2H; s); 7,13-7,50(12H; m); 8,41(1H; d; J=1,9Hz); 8,87(1H; s); 14,96(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 370

Ejemplo 1-54

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,16(2H; s); 5,44(2H; s); 7,19-7,34(5H; m); 7,74(1H; d; J=8,8Hz); 7,83(1H; dd; J=2,0; 8,9Hz); 8,22(1H; d; J=1,9Hz); 9,08(1H; s); 13,58(1H; brs); 15,13(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 338

Ejemplo 1-55

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,89(3H; t; J=7,3Hz); 1,25-1,35(5H; m); 1,66-1,76(2H; m); 4,09(2H; s); 4,21(2H; q; J=7,1Hz); 4,34(2H; t; J=7,2Hz); 7,20-7,33(5H; m); 7,66(1H; dd; J=2,1; 8,7Hz); 7,74(1H; d; J=8,7Hz); 8,06(1H; d; J=1,9Hz); 8,64(1H; s)

EM (ESI): M^+ 364

Ejemplo 1-56

^{1}H RMN ($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0,99(3H; t; J=7,3Hz); 1,43(2H; m); 1,84-1,94(2H; m); 4,15(2H; s); 4,28(2H; t; J=7,4Hz); 7,20-7,34(5H; m); 7,52(1H; d; J=8,8Hz); 7,65(1H; dd; J=2,1; 8,8Hz); 8,42(1H; d; J=1,9Hz); 8,72(1H; s); 15,04(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 336

Ejemplo 1-57

^{1}H RMN ($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 1,41(3H; t; J=7,2Hz); 3,85(3H; s); 4,11(2H; s); 4,39(2H; q; J=7,2Hz); 7,17-7,35(6H; m); 7,51(1H; dd; J=2,4; 8,4Hz); 8,42(1H; d; J=1,8Hz); 8,45(1H; s)

EM (ESI): M^+ 322

Ejemplo 1-58

^{1}H RMN ($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 3,99(3H; s); 4,16(2H; s); 7,19-7,33(5H; m); 7,52(1H; d; J=8,7Hz); 7,68(1H; dd; J=2,0; 8,7Hz); 8,41(1H; s); 8,72(1H; s)

EM (ESI): M^+ 294

Ejemplo 1-59

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,08-2,15(2H; m); 2,69(2H; t; J=7,8Hz); 4,16(2H; s); 4,57(2H; t; J=7,3Hz); 7,15-7,31(10H; m); 7,81(1H; dd; J=2,0; 8,8Hz); 7,92(1H; d; J=8,8Hz); 8,20(1H; d; J=1,9Hz); 8,96(1H; s); 15,21(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 398

Ejemplo 1-60

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,11(2H; t; J=7,3Hz); 4,18(2H; s); 4,77(2H; t; J=7,4Hz); 7,19-7,35(10H; m); 7,86(1H; d; J=8,7Hz); 8,06(1H; d; J=8,8Hz); 8,22(1H; s); 8,76(1H; s); 15,14(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 384

Ejemplo 1-61

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,99-2,03(2H; m); 2,37(2H; t; J=7,1Hz); 4,17(2H; s); 4,54(2H; t; J=7,3Hz); 7,21-7,34(5H; m); 7,87(1H; dd; J=2,0; 8,8Hz); 8,05(1H; d; J=8,8Hz); 8,21(1H; d; J=1,9Hz); 8,98(1H; s); 12,01(1H; brs); 15,28(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 366

Ejemplo 1-62

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,15(2H; s); 5,48(2H; s); 7,06-7,10(1H; m); 7,20-7,22(1H; m); 7,28-7,34(6H; m); 7,56-7,58(2H; m); 7,74(1H; d; J=8,8Hz); 7,848,9Hz); 8,23(1H; s); 9,10(1H; s); 10,63(1H; brs); 15,18(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 413

Ejemplo 1-63

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,72 (2H; m); 4,26 (2H; s); 4,35 (2H; m); 5,23 (1H; br); 7,32-7,41 (2H; m); 7,53-7,58 (2H; m); 7,72 (1H; m); 8,05 (1H; s); 8,63 (1H; s)

EM (ESI): M^+391

Ejemplo 1-64

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,72 (2H; m); 4,23 (2H; s); 4,35 (2H; m); 5,24 (1H; br); 7,25-7,40 (3H; m); 7,57 (1H; m); 7,72 (1H; m); 8,03 (1H; s); 8,63 (1H; s)

EM (ESI): M^+375

Ejemplo 1-65

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,12 (2H; t; J= 7,3 Hz); 4,31 (2H; s); 4,76 (2H; t; J= 7,3 Hz); 7,20-7,36 (7H; m); 7,46-7,48 (2H; m); 7,86 (1H; m); 8,09 (1H; m); 8,15 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,08 (1H; brs)

EM (ESI): M^+417

Ejemplo 1-66

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,79 (2H; m); 4,39 (2H; s); 4,65 (2H; m); 5,04 (1H; m); 7,31-7,47 (3H; m); 7,88 (1H; m); 8,07 (1H;m); 8,19 (1H; m); 8,90 (1H; s); 15,25 (1H; s)

EM (ESI): M^+375

Ejemplo 1-67

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,74 (2H; m); 4,35 (2H; s); 4,62 (2H; m); 5,00 (1H; br); 7,62 (1H; m); 7,81 (1H; m); 7,90 (1H; m); 8,02-8,13 (2H; m); 8,23 (1H; m); 8,32 (1H; m); 8,87 (1H; s)

EM (ESI): M^+368

Ejemplo 1-68

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,09 (3H; s); 4,35 (2H; s); 5,75 (2H; s); 7,37 (1H; m); 7,44 (1H; m); 7,55 (1H; m); 7,83 (1H; m); 8,01 (1H; m); 8,12 (1H; m); 9,10 (1H; s)

EM (ESI): M^+407

Ejemplo 1-69

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,20 (3H; s); 4,36 (2H; s); 6,22 (2H; s); 7,36-7,47 (2H; m); 7,58 (1H; m); 7,86 (1H; m); 8,12-8,15 (2H; m); 9,04 (1H; s)

EM (ESI): M^+439

Ejemplo 1-70

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,22 (9H; s); 4,36 (2H; s); 5,99 (2H; s); 7,35-7,46 (3H; m); 7,58 (1H; m); 7,84 (1H; m); 8,08-8,11 (2H; m); 8,95 (1H; s); 14,75 (1H; br)

EM (ESI): M^+496

Ejemplo 1-71

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,62 (3H; d; J= 4,7 Hz); 4,36 (2H; s); 6,11 (2H; s); 7,36-7,47 (2H; m); 7,54-7,60 (2H; m); 7,84 (1H; m); 8,10-8,13 (2H; m); 8,98 (1H; s); 14,79 (1H; br)

EM (ESI): M^+454

Ejemplo 1-72

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,77 (6H; s); 4,37 (2H; s); 6,20 (2H; s); 7,39 (1H; dd; J= 7,8; 7,8 Hz); 7,47 (1H; dd; J= 1,7; 7,8 Hz); 7,59 (1H; dd; J= 1,7; 7,8 Hz); 7,89 (1H; m); 8,11-8,14 (2H; m); 9,04 (1H; s); 14,69 (1H; br)

EM (ESI): M^+468

Ejemplo 1-73

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; br); 4,36 (2H; s); 4,60 (2H; m); 5,00 (1H; br); 7,39-7,49 (2H; m); 7,82 (1H; m); 8,04 (1H; m); 8,11 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,14 (1H; brs)

EM (ESI): M^+393

Ejemplo 1-74

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,41 (1H; m); 3,51 (1H; m); 3,82 (1H; m); 4,26 (1H; m); 4,36 (2H; s); 4,79 (1H; m); 4,93 (1H; m); 5,19 (1H; m); 7,38 (1H; m); 7,46 (1H; m); 7,58 (1H; m); 7,84 (1H; m); 7,97 (1H; m); 8,15 (1H; m); 8,84 (1H; s)

EM (ESI): M^+421

Ejemplo 1-75

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,32 (2H; s); 5,98 (2H; s); 7,31-7,43 (5H; m); 7,80 (1H; m); 8,06 (1H; m); 8,12 (1H; m); 8,99 (1H; m); 14,81 (1H; brs)

EM (ESI): M^+424

Ejemplo 1-76

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,62 (3H; d; J= 4,4 Hz); 4,32 (2H; s); 6,11 (2H; s); 7,30-7,43 (3H; m); 7,53 (1H; q; J= 4,4 Hz); 7,84 (1H; m); 8,06 (1H; s); 8,12 (1H; m); 8,98 (1H; m); 14,74 (1H; s)

EM (ESI): M^+438

Ejemplo 1-77

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,77 (6H; s); 4,33 (2H; s); 6,19 (2H; s); 7,27-7,44 (3H; m); 7,89 (1H; m); 8,06-8,14 (2H; m); 9,03 (1H; s); 14,64 (1H; s)

EM (ESI): M^+452

Ejemplo 1-78

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,74 (2H; dt; J= 4,8; 5,6 Hz); 4,17 (2H; s); 4,60 (2H; t; J= 4,8 Hz); 4,99 (1H; t; J= 5,6 Hz); 7,20-7,32 (5H; m); 7,82 (1H; m); 7,99 (1H; m); 8,21 (1H; m); 8,84 (1H; s); 15,27 (1H; s)

EM (ESI): M^+323

Ejemplo 1-79

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,34 (3H; s); 3,75 (2H; br); 4,30 (2H; s); 4,61 (2H; t; J= 4,7 Hz); 5,00 (1H; br); 7,21-7,31 (3H; m); 7,81 (1H; dd; J= 2,0; 8,9 Hz); 8,01 (1H; d; J= 8,9 Hz); 8,15 (1H; d; J= 2,0 Hz); 8,86 (1H; s); 15,23 (1H; s)

EM (ESI): M^+371

Ejemplo 1-80

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,76 (2H; m); 4,31 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,01 (1H; m); 7,23 (1H; m); 7,36-7,47 (2H; m); 7,65 (1H; m); 7,81 (1H; m); 8,02 (1H; m); 8,14 (1H; m); 8,86 (1H; s)

EM (ESI): M^+401

Ejemplo 1-81

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,26 (3H; s); 3,75 (2H; m); 4,12 (2H; s); 4,60 (2H; m); 4,99 (1H; m); 7,10-7,18 (4H; m); 7,80 (1H; m); 7,99 (1H; m); 8,20 (1H; m); 8,85 (1H; s); 15,29 (1H; s)

EM (ESI): M^+337

Ejemplo 1-82

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,73 (2H; dt; J= 4,8; 5,2 Hz); 3,84 (3H; s); 4,28 (2H; s); 4,60 (2H; t; J= 4,8 Hz); 5,00 (1H; t; J= 5,2 Hz); 7,04-7,07 (2H; m); 7,30 (1H; m); 7,79 (1H; m); 8,00 (1H; m); 8,11 (1H; m); 8,84 (1H; s); 15,22 (1H; s)

EM (ESI): M^+387

Ejemplo 1-83

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,50 (2H; s); 4,62 (2H; m); 7,60-8,15 (5H; m); 8,35 (1H; s); 8,68 (1H; m); 8,87 (1H; s); 15,25 (1H; br)

EM (ESI): M^+324

Ejemplo 1-84

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,33 (2H; s); 4,62 (2H; m); 7,57 (2H; d; J= 6,3 Hz); 7,89 (1H; dd; J= 2,1; 8,7 Hz); 8,07 (1H; d; J= 8,7 Hz); 8,32 (1H; d; J= 2,1 Hz); 8,62 (1H; d; J= 6,3 Hz); 8,88 (2H; s)

EM (ESI): M^+324

Ejemplo 1-85

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,21 (3H; s); 3,77 (2H; m); 4,61 (2H; m); 4,66 (2H; s); 5,02 (1H; m); 7,38 (1H; m); 7,55 (1H; m); 7,68 (1H; m); 7,81 (1H; m); 8,00-8,05 (2H; m); 8,19 (1H; m); 8,87 (1H; s)

EM (ESI): M^+401

Ejemplo 1-86

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,73 (2H; m); 4,15 (2H; s); 4,58 (2H; m); 5,00 (1H; m); 7,23-7,50 (10H; m); 7,88-7,92 (2H; m); 8,83 (1H; s)

EM (ESI): M^+399

Ejemplo 1-87

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,30 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,00 (1H; br); 7,26-7,38 (2H; m); 7,43-7,49 (2H; m); 7,82 (1H; m); 8,02 (1H; m); 8,14 (1H; m); 8,86 (1H; s); 15,32 (1H; s)

EM (ESI): M^+357

Ejemplo 1-88

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,74 (2H; m); 4,25 (2H; s); 4,60 (2H; m); 4,98 (1H; br); 7,25-7,53 (6H; m); 7,59-7,66 (3H; m); 7,87 (1H; m); 8,10 (1H; m); 8,29 (1H; m); 8,85 (1H; s); 15,30 (1H; s)

EM (ESI): M^+399

Ejemplo 1-89

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,79 (2H; m); 4,33 (2H; s); 4,64 (2H; m); 5,03 (1H; m); 7,57-7,65 (3H; m); 7,76 (1H; m); 7,91 (1H;m); 8,06 (1H; m); 8,32 (1H; m); 8,90 (1H; s); 15,31 (1H; s)

EM (ESI): M^+391

Ejemplo 1-90

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,30 (3H; t; J= 6,8 Hz); 3,74 (2H; m); 3,98 (2H; q; J= 6,8 Hz); 4,12 (2H; s); 4,60 (2H; m); 5,01 (1H; m); 6,76 (1H; m); 6,82-6,84 (2H; m); 7,20 (1H; m); 7,82 (1H; m); 7,99 (1H; m); 8,22 (1H; m); 8,85 (1H; s)

EM (ESI): M^+367

Ejemplo 1-91

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,25 (2H; s); 4,61 (2H; m); 7,53 (1H; m); 7,66-7,71 (2H; m); 7,83-7,89 (2H; m); 8,02 (1H; m); 8,28 (1H; m); 8,87 (1H; s)

EM (ESI): M^+348

Ejemplo 1-92

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,48 (3H; m); 3,74 (2H; m); 4,26 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,09 (1H; br); 7,19 (1H; m); 7,39 (2H; m); 7,82 (1H; m); 8,04 (1H; m); 8,13 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,22 (1H; s)

EM (ESI): M^+403

Ejemplo 1-93

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,24 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,02 (1H; br); 7,38-7,47 (4H; m); 7,80 (1H; m); 8,03 (1H; m); 8,16 (1H; m); 8,86 (1H; s); 15,23 (1H; s)

EM (ESI): M^+407

Ejemplo 1-94

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,76 (2H; m); 3,99 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,01 (3H; m); 6,41 (3H; m); 6,93 (1H; m); 7,78 (1H; m); 8,00 (1H; m); 8,20 (1H; m); 8,86 (1H; s)

EM (ESI): M^+338

Ejemplo 1-95

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,00 (3H; s); 3,76 (2H; m); 4,13 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,01 (1H; m); 6,98 (1H; m); 7,23 (1H; m); 7,43 (2H; m); 7,61 (1H; m); 8,01 (1H; m); 8,21 (1H; m); 8,86 (1H; s); 9,87 (1H; s)

EM (ESI): M^+380

Ejemplo 1-96

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,73 (2H; m); 4,18 (2H; s); 4,59 (2H; m); 4,98 (1H; br); 7,26 (1H; s); 7,29 (1H; m); 7,39 (1H; m); 7,53 (1H; m); 7,99 (1H; s); 8,24 (1H; m); 8,85 (1H; s); 15,25 (1H; s)

EM (ESI): M^+401

Ejemplo 1-97

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,28 (3H; s); 3,75 (2H; m); 4,25 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,04 (1H; br); 7,13 (1H; s); 7,29-7,38 (2H; m); 7,81 (1H; m); 8,03 (1H; m); 8,13 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,24 (1H; s)

EM (ESI): M^+371

Ejemplo 1-98

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,59 (6H; s); 3,75 (2H; m); 4,33 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,00 (1H; m); 7,59-7,64 (3H; m); 7,73 (1H; m); 7,87 (1H; m); 8,03 (1H; m); 8,27 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,27 (1H; s)

EM (ESI): M^+430

Ejemplo 1-99

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,26 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,00 (1H; br); 7,21 (1H; m); 7,38-7,51 (2H; m); 7,83 (1H; m); 8,03 (1H; m); 8,22 (1H; s); 8,87 (1H; s)

EM (ESI): M^+375

Ejemplo 1-100

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,76 (2H; m); 4,26 (2H; s); 4,61 (2H; m); 4,99 (1H; m); 7,25 (1H; m); 7,61 (1H; m); 7,81 (1H; m); 8,04 (1H; m); 8,16 (1H; m); 8,87 (1H; s); 15,16 (1H; s)

EM (ESI): M^+393

Ejemplo 1-101

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,79(2H; m); 4,01(3H; s); 4,19(2H; s); 4,64-4,65(2H; m); 5,02(1H; t; J=5,5Hz); 7,25(1H; d; J=1,6Hz); 7,31-7,35(2H; m); 7,56-7,58(1H; m); 7,82(1H; s); 8,78(1H; s); 15,38(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 422

Ejemplo 1-102

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,19 (2H; m); 1,30 (2H; m); 3,83 (1H; m); 4,37 (2H; s); 7,38 (1H; m); 7,46 (1H; m); 7,57 (1H; m); 7,89 (1H; m); 8,12 (1H; m); 8,24 (1H; m); 8,73 (1H; s); 15,05 (1H; s)

EM (ESI): M^+387

Ejemplo 2-1

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,37 (2H; s); 6,88 (2H; brs); 7,35-7,47 (2H; m); 7,58 (1H; m); 7,87 (1H; dd; J= 2,1; 8,9 Hz); 8,08 (1H; d; J= 2,1 Hz); 8,16 (1H; d; J= 8,9 Hz); 8,86 (1H; s); 15,24 (1H; brs)

EM (ESI): M^+382

Ejemplo 2-2

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,75 (3H; brs); 4,36 (2H; s); 7,35 (1H; m); 7,42 (1H; m); 7,54 (1H; m); 7,72 (1H; m); 7,85 (1H; m); 8,10 (1H; s); 9,03 (1H; s); 11,61 (1H; brs)

EM (ESI): M^+420

Ejemplo 2-3

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,16(3H; s); 4,36(2H; s); 7,35-7,45(2H; m); 7,58(1H; dd; J=1,8; 7,8Hz); 7,76-7,85(2H; m); 8,10(1H; s); 8,96(1H; s); 12,02(1H; brs); 14,77(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 405

Ejemplo 2-4

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,32 (3H; s); 4,37 (2H; s); 7,38 (1H; m); 7,46 (1H; m); 7,58 (1H; m); 7,86 (1H; m); 8,06-8,10 (2H; m); 8,82 (1H; s); 14,60 (1H; br)

EM (ESI): M^+440

Ejemplo 2-5

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,46 (3H; s); 3,53 (3H; s); 4,37 (2H; s); 7,38 (1H; dd; J= 7,8; 7,8 Hz); 7,47 (1H; dd; J= 2,1; 7,8 Hz); 7,58 (1H; dd; J= 2,1; 7,8 Hz); 7,88 (1H; dd; J= 1,8; 8,7 Hz); 7,97 (1H; d; J= 8,7 Hz); 8,12 (1H; d; J= 1,8 Hz); 9,11 (1H; s); 15,54 (1H; brs)

EM (ESI): M^+454

Ejemplo 2-6

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,96 (6H; s); 4,36 (2H; s); 7,38 (1H; dd; J= 7,8; 7,8 Hz); 7,46 (1H; dd; J= 2,0; 7,8 Hz); 7,57 (1H; dd; J= 2,0; 7,8 Hz); 7,86 (1H; dd; J= 2,2; 8,8 Hz); 8,12 (1H; d; J= 2,2 Hz); 8,25 (1H; d; J= 8,8 Hz); 9,25 (1H; s); 15,14 (1H; brs)

EM (ESI): M^+390

Ejemplo 2-7

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,84 (3H; d); 4,35 (2H; s); 7,19 (1H; q); 7,38 (1H; m); 7,45 (1H; m); 7,55 (1H; m); 7,85 (1H; m); 8,09-8,11 (2H; m); 8,99 (1H; m)

EM (ESI): M^+376

Ejemplo 2-8

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,09 (3H; t; J= 7,1 Hz); 3,13 (2H; dq; J= 6,1; 7,1 Hz); 4,36 (2H; s); 7,19 (1H; t; J= 6,1 Hz); 7,38 (1H; dd; J= 7,7; 7,7 Hz); 7,46 (1H; dd; J= 1,7; 7,7 Hz); 7,58 (1H; dd; J= 1,7; 7,8 Hz); 7,85 (1H; dd; J= 2,1; 8,8 Hz); 8,10 (1H; d; J= 2,1 Hz); 8,15 (1H; d; J= 8,8 Hz); 8,99 (1H; s); 15,14 (1H; brs)

EM (ESI): M^+390

Ejemplo 3-1

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 3,79 (3H; s); 4,28 (2H; s); 4,57 (2H; m); 5,02 (1H; m); 7,17 (1H; m); 7,32 (1H; m); 7,57 (2H; m); 7,76 (1H; m); 8,83 (1H; m); 15,75 (1H; s)

EM (ESI): M^+421

Ejemplo 3-2

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,24 (3H; s); 3,77 (2H; dd; J= 5,2; 5,6Hz); 4,27 (2H; s); 4,61 (2H; t; J= 5,2Hz); 5,05 (1H; t; J= 5,6Hz); 7,23 (2H; m); 7,34 (1H; m); 7,76 (1H; m); 8,03 (1H; m); 8,08 (1H; m); 8,86 (1H; s); 15,23 (1H; s)

EM (ESI): M^+371

Ejemplo 3-3

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,73 (5H; s); 4,21 (2H; s); 4,61 (2H; t; J= 4,8Hz); 5,01 (1H; t; J= 5,2Hz); 5,02 (1H; m); 7,12 (1H; m); 7,25 (1H; m); 7,37 (1H; m); 7,81 (1H; m); 8,01 (1H; m); 8,19 (1H; m); 8,86 (1H; s); 15,26 (1H; s)

EM (ESI): M^+387

Ejemplo 3-4

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,80 (2H; m); 4,01 (3H; s); 4,12 (2H; s); 4,65 (2H; m); 5,02 (1H; m); 7,17-7,50 (4H; m); 8,03 (1H; s); 8,81 (1H; s); 15,45 (1H; s)

EM (ESI): M^+405

Ejemplo 3-5

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,74 (2H; t); 4,17 (2H; s); 4,56 (2H; t); 5,02 (1H; br); 7,20(1H; m);7,31 (1H; m); 7,38 (1H; m); 7,52-7,56 (2H; m); 8,86 (1H; s); 13,63 (1H; s)

EM (ESI): M^+407

Ejemplo 3-6

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,78 (2H; t); 4,18 (2H; s); 4,44-4,49 (2H; m); 5,08 (1H; t); 7,20-7,25 (2H; m); 7,34-7,40 (1H; m); 7,56 (1H; d); 7,82 (1H; s); 8,77 (1H; s); 11,10-11,30 (1H; br); 15,49 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 408

Ejemplo 3-7

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,68 (3H; d; J=4,4Hz); 3,74 (2H; t; J=4,8Hz); 4,04 (2H; s); 4,60 (2H; t; J=4,8Hz); 5,01 (1H; t); 5,27 (1H; q; J=5,2Hz); 6,51-6,56 (2H; m); 6,95 (1H; d); 7,07-7,09 (1H; m); 7,78 (1H; d; J=9,2Hz); 7,98 (1H; d; J=8,8Hz); 8,21 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,33 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 353

Ejemplo 3-8

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,62 (6H; s); 3,74 (2H; t); 4,24 (2H; s); 4,60 (2H; t; J=4,8Hz); 5,01 (1H; t); 6,97-7,05 (2H; m); 7,21 (2H; m); 7,77 (1H; d; J=11,2Hz); 7,97 (1H; d); 8,16 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,29 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 367

Ejemplo 3-9

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 4,35 (2H; s); 7,11 (1H; d; J=8,8Hz); 7,37-7,40 (1H; m); 7,44 (1H; d); 7,56 (1H; d); 7,69-7,74 (6H; m); 8,19 (1H; s); 8,68 (1H; s); 14,99 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 424

Ejemplo 3-10

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,84-3,95 (4H; m); 4,36 (2H; s); 5,11-5,19 (3H; m); 7,38 (1H; m); 7,45 (1H; d); 7,57 (1H; d); 7,82 (1H; d; J=9,2Hz); 8,15 (1H; d; J=8,8Hz); 8,90 (1H; s); 15,21 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 422

Ejemplo 3-11

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,76 (2H; t); 4,05 (2H; s); 4,59 (2H; t); 5,00 (1H; t); 6,61 (1H; d); 6,64 (1H; s); 6,70 (1H; d; J=8,0Hz); 7,09-7,11 (1H; m); 7,81 (1H; d; J=8,8Hz); 8,00 (1H; d; J=8,8Hz); 8,21 (1H; s); 8,86 (1H; s); 9,30 (1H; s); 15,30 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 340

Ejemplo 3-12

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,80-1,90 (2H; m); 2,45-2,50 (2H; m); 2,60-2,70 (2H; m); 4,36 (2H; s); 5,11-5,16 (1H; m); 7,36-7,40 (1H; m); 7,45 (1H; d); 7,57 (1H; d); 7,81 (1H; d; J=8,8Hz); 7,93 (1H; d); 8,14 (1H; s); 8,68 (1H; s); 15,16 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 402

Ejemplo 3-13

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,70-1,90 (4H; m); 1,91-2,00 (2H; m); 2,20-2,30 (2H; m); 4,37 (2H; s); 5,20-5,30 (1H; m); 7,38-7,40 (1H; m); 7,45 (1H; d); 7,57 (1H; d); 7,86 (1H; d); 8,16 (1H; d); 8,19 (1H; s); 8,75 (1H; s); 15,16 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 416

Ejemplo 3-14

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,70-3,80 (2H; m); 3,96 (3H; s); 4,32 (2H; s); 4,81 (2H; t); 4,90 (1H; t); 7,35-7,43 (2H; m); 7,54-7,59 (2H; m); 7,69 (1H; s); 8,69 (1H; s);15,16 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 422

Ejemplo 3-15

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,88 (3H; s); 2,95 (3H; s); 3,70-3,80 (2H; m); 4,21 (2H; s); 4,61 (2H; t); 4,99 (1H; t); 7,20-7,23 (1H; m); 7,33 (1H; s); 7,37-7,38 (2H; dx2); 7,86 (1H; d); 8,02 (1H; d; J=8,8Hz); 8,26 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,30 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 395

Ejemplo 3-16

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,71 (6H; s); 3,70-3,76 (2H; m); 4,58 (2H; s); 4,60 (2H; t; J=5,2Hz); 5,02 (1H; t); 7,42 (1H; d); 7,51 (1H; m); 7,64 (1H; m); 7,80 (1H; d); 7,84 (1H; d); 8,01 (1H; d; J=8,8Hz); 8,11 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,25 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 431

Ejemplo 3-17

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,73-3,75 (2H; m); 4,24 (2H; s); 4,61 (2H; t); 5,00 (1H; t; J=5,6Hz); 7,31 (1H; m); 7,48-7,51 (1H; m); 7,84 (1H; d); 8,02 (1H; d); 8,21 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,22 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 394

Ejemplo 3-18

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,70-3,80 (2H; m); 4,56 (2H; s); 4,60 (2H; t); 5,00 (1H; t); 7,38-7,43 (2H; m); 7,52-7,54 (1H; m); 7,78 (1H; d); 7,87 (1H; d; J=7,8Hz); 7,98 (1H; d; J=8,9Hz); 8,11 (1H; s); 8,84 (1H; s); 12,60-13,00 (1H; br); 15,29 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 368

Ejemplo 3-19

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,74-3,77 (2H; m); 4,58 (2H; s); 4,61 (2H; t); 5,02 (1H; t; J=5,6Hz); 7,29 (1H; d); 7,46 (1H; m); 7,56 (1H; m); 7,70 (1H; m); 7,81 (1H; d); 7,87 (1H; d); 8,01 (1H; s); 8,18 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,27 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 417

Ejemplo 3-20

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,37 (3H; t; J=6,9Hz); 3,70-3,80 (2H; m); 4,22 (2H; s); 4,28 (2H; q; J=6,9Hz); 4,65 (2H; t); 5,00 (1H; t); 7,30-7,34 (3H; m); 7,60 (1H; d); 7,92 (1H; s); 8,80 (1H; s); 15,44 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 436

Ejemplo 3-21

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,76 (2H; m); 4,40 (2H; s); 4,63 (2H; t; J=5,1Hz); 5,02 (1H; t; J=5,6Hz); 7,20 (1H; d; J=6,3Hz); 7,35-7,39 (1H; m); 7,62 (1H; d; J=6,3Hz); 8,00 (1H; s); 8,32 (1H; s); 8,89 (1H; s); 15,87 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 426

Ejemplo 3-22

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,80 (2H; t; J=5,3Hz); 4,48 (2H; s); 4,75 (2H; t; J=4,6Hz); 5,06 (1H; t; J=5,6Hz); 7,24 (1H; d; J=6,3Hz); 7,39-7,42 (1H; m); 7,65 (1H; d; J=6,7Hz); 7,95 (1H; s); 8,40 (1H; s); 9,00 (1H; s); 14,62 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 460

Ejemplo 3-23

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,53 (3H; d; J=6,4Hz); 3,76-3,83 (2H; m); 4,26 (2H; s); 5,19-5,23 (2H; m); 7,20-7,22 (1H; m); 7,41-7,49 (2H; m); 7,86 (1H; d); 8,17 (1H; d; J=8,8Hz); 8,24 (1H; s); 8,68 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 390

Ejemplo 3-24

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,53 (3H; d; J=6,8Hz); 3,76-3,82 (2H; m); 4,26 (2H; s); 5,19-5,23 (2H; m); 7,22-7,24 (1H; m); 7,41-7,49 (2H; m); 7,86 (1H; d); 8,17 (1H; d; J=9,2Hz); 8,24 (1H; s); 8,88 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 390

Ejemplo 3-25

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,40-3,50 (2H; m); 4,34 (2H; s); 4,57 (2H; t); 4,89 (1H; t); 7,24-7,27 (1H; m); 7,45-7,51 (2H; m); 8,35 (1H; s); 8,45 (1H; s); 9,00 (1H; s); 14,30-14,40 (1H; br)

EM (ESI): M^+ 444

Ejemplo 3-26

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,84-3,96 (4H; m); 4,28 (2H; s); 5,13-5,18 (3H; m); 7,19-7,21 (1H; m); 7,40-7,48 (2H; m); 7,84 (1H; d; J=9,2Hz); 8,15 (1H; d; J=8,8Hz); 8,23 (1H; s); 8,90 (1H; s); 15,24 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 406

Ejemplo 3-27

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,77 (2H; t; J=5,2Hz); 4,53 (2H; s); 4,68 (2H; t; J=4,8Hz); 5,01 (1H; t; J=5,6Hz); 7,32 (1H; d; J=6,0Hz); 7,39-7,43 (1H; m); 7,64 (1H; d; J=6,4Hz); 8,07 (1H; s); 8,79 (1H; s); 8,96 (1H; s); 14,61 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 417

Ejemplo 3-28

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,97 (3H; t; J=7,2Hz); 2,58 (3H; s); 2,84 (2H; q; J=7,2Hz); 3,77 (2H; t); 4,21 (2H; s); 4,60 (2H; t); 5,00 (1H; t); 7,00-7,02 (1H; m); 7,12 (1H; d); 7,20-7,24 (2H; m); 7,78 (1H; d; J=8,8Hz); 7,98 (1H; d; J=8,8Hz); 8,17 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,31 (1H; s)

EM (ESI): M^+381

Ejemplo 3-29

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,78 (3H; t; J=7,2Hz); 1,42 (2H; m); 2,56 (3H; s); 2,76 (2H; t; J=6,8Hz); 3,74 (2H; t); 4,23 (2H; s); 4,60 (2H; t; J=4,8Hz); 5,02 (1H; t; J=5,6Hz); 7,00-7,03 (1H; m); 7,09 (1H; d); 7,20-7,21 (2H; m); 7,77 (1H; d; J=9,2Hz); 7,99 (1H; d; J=8,8Hz); 8,15 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,30 (1H; s)

EM (ESI): M^+395

Ejemplo 3-30

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,52 (3H; s); 3,77 (2H; t; J=4,8Hz); 4,01 (2H; s); 4,30 (2H; s); 4,61 (2H; t); 4,90-5,10 (1H; br); 7,03-7,09 (2H; m); 7,20-7,26 (7H; m); 7,76 (1H; d); 7,98 (1H; d); 8,17 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,30 (1H; s)

EM (ESI): M^+443

Ejemplo 3-31

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,94 (3H; s); 3,09 (3H; s); 3,75 (2H; m); 4,13-4,18 (1H; m); 4,44-4,48 (1H; m); 4,61 (2H; t); 5,02 (1H; t; J=5,6Hz); 7,33-7,37 (3H; m); 7,52 (1H; d; J=9,2Hz); 7,81 (1H; d); 8,01 (1H; d; J=8,8Hz); 8,15 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,27 (1H; s)

EM (ESI): M^+431

Ejemplo 3-32

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,01 (6H; d); 2,52 (3H; s); 3,12-3,19 (1H; m); 3,73-3,75 (2H; m); 4,20 (2H; s); 4,60 (2H; t); 5,02 (1H; t); 7,00-7,02 (1H; m); 7,11 (1H; d); 7,19-7,22 (2H; m); 7,77 (1H; d; J=8,8Hz); 7,98 (1H; d; J=9,2Hz); 8,18 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,31 (1H; s)

EM (ESI): M^+395

Ejemplo 3-33

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,86 (9H; s); 4,26 (2H; s); 7,22-7,24 (1H; m); 7,42-7,49 (2H; m); 7,79 (1H; d; J=9,2Hz); 8,28 (1H; s); 8,39 (1H; d; J=8,8Hz); 8,98 (1H; s); 15,16 (1H; s)

EM (ESI): M^+388

Ejemplo 3-34

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,71 (2H; m); 3,96 (3H; s); 4,21 (2H; s); 4,61 (2H; t); 4,89 (1H; t); 7,19-7,24 (1H; m); 7,40-7,52 (3H; m); 7,77 (1H; s); 8,68 (1H; s); 15,17 (1H; s)

EM (ESI): M^+406

Ejemplo 3-35

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,09 (2H; s); 4,83 (2H; t); 5,33 (1H; t); 5,81 (2H; s); 7,15 (1H; s); 7,15-7,24 (1H; m); 7,36 (1H; m); 7,48 (1H; m); 7,57 (1H; s); 8,77 (1H; s); 15,37 (1H; s)

EM (ESI): M^+391

Ejemplo 3-36

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,79 (2H; t); 4,60 (2H; s); 4,68 (2H; t); 5,05 (1H; t); 7,11 (1H; d; J=8,0Hz); 7,30-7,34 (1H; m); 7,57 (1H; d; J=8,8Hz); 8,02 (1H; s); 8,38 (1H; s); 8,95 (1H; s); 13,60-14,00 (1H; br); 14,88 (1H; s)

EM (ESI): M^+436

Ejemplo 3-37

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,70-3,72 (2H; m); 4,98 (3H; s); 4,23 (2H; s); 4,61 (2H; t); 4,89 (1H; t); 7,20-7,26 (1H; m); 7,50 (1H; s); 7,62-7,67 (2H; m); 8,68 (1H; s); 15,10 (1H; s)

EM (ESI): M^+424

Ejemplo 3-38

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,67 (6H; s); 3,39 (2H; m); 4,21 (2H; s); 4,72 (1H; t); 4,97 (2H; t); 7,20-7,22 (1H; m); 7,40-7,50 (2H; m); 7,65 (1H; s); 7,84 (1H; s); 15,10 (1H; s)

EM (ESI): M^+419

Ejemplo 3-39

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,10 (3H; s); 4,50-4,60 (2H; m); 4,23 (2H; s); 4,65 (2H; t); 5,00 (1H; t); 7,20-7,30 (1H; m); 7,40-7,50 (2H; m); 7,65 (1H; s); 8,20 (1H; s); 8,83 (1H; s); 10,20 (1H; s); 15,00 (1H; s)

EM (ESI): M^+433

Ejemplo 3-40

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,74-3,75 (2H; m); 4,55 (2H; s); 4,65 (2H; t); 5,00 (1H; t); 7,17 (1H; d; J=8,3Hz); 7,34-7,39 (1H; m); 7,62 (1H; d; J=6,6Hz); 7,73 (1H; d; J=9,3Hz); 8,34 (1H; d; J=9,3Hz); 8,97 (1H; s); 14,62 (1H; s)

EM (ESI): M^+417

Ejemplo 3-41

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,45 (3H; s); 2,97 (3H; s); 3,74-3,76 (2H; m); 4,12 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,03 (1H; t; J=5,6Hz); 7,24-7,30 (1H; m); 7,30-7,39 (3H; m); 7,76 (1H; d); 8,01 (1H; d; J=8,8Hz); 8,13 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,23 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 395

Ejemplo 3-42

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,88 (6H; t; J=7,2Hz); 2,91 (4H; q; J=6,8Hz); 3,75 (2H; m); 4,23 (2H; s); 4,60 (2H; t); 5,02 (1H; t; J=5,6Hz); 7,00-7,06 (1H; m); 7,14-7,25 (3H; m); 7,77 (1H; d); 7,98 (1H; d; J=8,8Hz); 8,16 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,32 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 395

Ejemplo 3-43

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,78 (6H; s); 3,99 (2H; s); 4,25 (2H; s); 4,23 (2H; s); 5,52 (1H; br); 7,20-7,22 (1H; m); 7,42-7,49 (2H; m); 7,76 (1H; d; J=9,2Hz); 8,27 (1H; s); 8,34 (1H; d; J=9,2Hz); 9,05 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 404

Ejemplo 3-44

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,36 (3H; t; J=6,9Hz); 3,70-3,80 (2H; m); 4,12 (2H; s); 4,24 (2H; q; J=7,0Hz); 4,62 (2H; t); 5,00 (1H; t); 7,16-7,27 (3H; m); 7,40-7,50 (1H; m); 8,12 (1H; s); 8,80 (1H; s); 15,50 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 420

Ejemplo 3-45

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,70-3,80 (2H; m); 3,84 (3H; s); 3,85 (3H;s); 4,19 (2H; s); 4,75 (2H; t); 4,92 (1H; t; J=5,6Hz); 7,21-7,28 (2H; m); 7,45-7,50 (1H; m); 7,95 (1H; s); 8,75 (1H; s); 15,09 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 436

Ejemplo 3-46

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,62 (3H; s); 3,74 (2H; m); 4,02 (2H; s); 4,61 (2H; t); 5,01 (1H; t); 5,50-5,60 (1H; m); 6,30-6,43 (3H; m); 6,95-7,01 (1H; m); 7,82 (1H; d); 7,99 (1H; d; J=8,8Hz); 8,21 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,33 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 353

Ejemplo 3-47

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,42 (3H; t; J=6,8Hz); 3,70-3,80 (2H; m); 4,20-4,23 (4H; m); 4,84-5,00 (3H; m); 7,20-7,30 (1H; m); 7,40-7,49 (3H; m); 7,77 (1H; s); 8,67 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 420

Ejemplo 3-48

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,78 (3H; s); 3,60-3,70 (2H; m); 4,16 (2H; s); 4,75-4,79 (2H; m); 5,38 (1H; t); 6,20-6,27 (1H; m); 7,07 (1H; s); 7,20-7,23 (1H; m); 7,39-7,49 (3H; m); 8,80 (1H; s); 15,32 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 405

Ejemplo 3-49

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,94 (3H; t; J=7,2Hz); 1,72-1,78 (2H; m); 3,77 (2H; m); 4,13-4,14 (4H; m); 4,62 (2H; t); 5,00 (1H; br); 7,12-7,18 (2H; m); 7,26 (1H; s); 7,44-7,46 (1H; m); 8,13 (1H; s); 8,79 (1H; s); 15,49 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-50

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,00 (3H; s); 3,08 (3H; s); 3,75-3,77 (2H; m); 4,16 (2H; s); 4,57 (2H; t); 5,00 (1H; t; J=5,6Hz); 7,09-7,18 (2H; m); 7,24 (1H; s); 7,40-7,41 (1H; m); 7,85 (1H; s); 8,01 (1H; s); 8,72 (1H; s); 15,67 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 446

Ejemplo 3-51

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,72 (3H; s); 3,72-3,80 (2H; m); 3,95 (3H; s); 4,06 (2H; s); 4,40-4,50 (2H; m); 5,00 (1H; t); 7,12 (1H; s); 7,15-7,19 (2H; m); 7,40-7,45 (1H; m); 7,88 (1H; s); 8,51 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 420

Ejemplo 3-52

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,77 (2H; m); 4,17 (2H; s); 4,72 (2H; t; J=4,8Hz); 4,97 (1H; t; J=5,6Hz); 7,08 (2H; d; J=7,6Hz); 7,09-7,25 (2H; m); 7,31-7,36 (2H; m); 7,43-7,49 (3H; m); 8,04 (1H; s); 7,76 (1H; s); 15,02 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 468

Ejemplo 3-53

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,24 (6H; d; J=7,2Hz); 3,75 (2H; t); 4,08 (2H; s); 4,61 (2H; t); 4,99-5,04 (2H; m); 7,11-7,20 (2H; m); 7,28 (1H; s); 7,43-7,45 (1H; m); 8,17 (1H; s); 8,79 (1H; s); 15,52 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-54

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,99 (3H; t; J=7,3Hz); 1,60-1,70 (2H; m); 3,00-3,10 (2H; m); 3,70-3,80 (2H; m); 4,15 (2H; s); 4,82 (2H; t); 5,50 (1H; t); 6,20 (1H; t); 7,08 (1H; s); 7,10-7,20 (1H; m); 7,40-7,51 (3H; m); 8,78 (1H; s); 15,30-15,40 (1H; br)

EM (ESI): M^+ 433

Ejemplo 3-55

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,24 (3H; t; J=6,9Hz); 3,08 (2H; m); 3,71-3,80 (2H; m); 4,15 (2H; s); 4,83 (2H; t); 5,43 (1H; t); 6,21 (1H; t); 7,10 (1H; s); 7,17-7,23 (1H; m); 7,36-7,52 (3H; m); 8,78 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 419

Ejemplo 3-56

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,53 (3H; d; J=6,6Hz); 3,72 (2H; m); 3,99 (3H; s); 4,21 (2H; s); 5,12 (1H; t); 5,70-5,90 (1H; m); 7,20-7,21 (1H; m); 7,40-7,55 (3H; m); 7,76 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,00-15,20 (1H; br)

EM (ESI): M^+ 420

Ejemplo 3-57

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,52 (3H; d; J=6,6Hz); 3,71 (2H; t); 4,00 (3H; s); 4,23 (2H; s); 5,10 (1H; t); 5,80-5,90 (1H; m); 7,20-7,30 (1H; m); 7,51 (1H; s); 7,60-7,67 (2H; m); 8,85 (1H; s); 14,90-15,10 (1H; br)

EM (ESI): M^+ 438

Ejemplo 3-58

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,03 (3H; d; J=8,4Hz); 1,78-1,87 (2H; m); 3,73-3,75 (2H; m); 4,12 (2H; t); 4,20 (2H; s); 4,85 (2H; t); 4,92 (1H; t); 7,20 (1H; m); 7,39-7,51 (3H; m); 7,76 (1H; s); 8,68 (1H; s); 15,17 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-59

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,35 (6H; s); 3,72-3,75 (2H; m); 4,20 (2H; s); 4,83-4,91 (4H; m); 7,20 (1H; m); 7,39-7,49 (3H; m); 7,74 (1H; s); 8,66 (1H; s); 15,18 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-60

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,86 (3H; t; J=7,3Hz); 1,80-2,10 (2H; m); 3,70-3,90 (2H; m); 4,26 (2H; s); 5,00-5,10 (1H; m); 5,17 (1H; t; J=5,4Hz); 7,19-7,24 (1H; m); 7,39-7,51 (2H; m); 7,84 (1H; d; J=8,8Hz); 8,20 (1H; d; J=8,8Hz); 8,23 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,24 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 404

Ejemplo 3-61

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,36 (3H; t; J=6,9Hz); 1,52 (3H; d; J=6,6Hz); 3,78-3,80 (2H;m); 4,12 (2H; s); 4,26 (2H; q; J=7,0Hz); 5,21-5,30 (2H; m); 7,16-7,24 (2H; m); 7,40-7,46 (2H; m); 8,14 (1H; s); 8,81 (1H; s); 15,40-15,60 (1H; br)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-62

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,88 (6H; s); 3,70-3,80 (2H; m); 4,22 (2H; s); 4,60-4,70 (2H; m); 5,05 (1H; t); 7,20-7,31 (3H; m); 7,50-7,60 (1H; m); 7,80 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,30-15,40 (1H; br)

EM (ESI): M^+ 419

Ejemplo 3-63

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,90-1,29 (5H; m); 1,62-1,80 (6H; m); 3,75-3,78 (2H; m); 3,96 (2H; d; J=10,8Hz); 4,13 (2H; s); 4,60-4,62 (2H; m); 5,02 (1H; t); 7,06-7,24 (2H; m); 7,14 (1H; s); 7,42-7,44 (1H; m); 8,16 (1H; s); 8,79 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 488

Ejemplo 3-64

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,85-0,89 (6H; m); 2,96-3,00 (2H; m); 3,10-3,20 (2H; m); 3,33-3,40 (2H; m); 4,22 (2H; s); 4,74 (1H; t); 5,09-5,10(2H; m); 7,20 (1H; m); 7,38-7,47 (2H; m); 7,59 (1H; s); 7,89 (1H; s); 8,72 (1H; s); 15,08 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 447

Ejemplo 3-65

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,91 (3H; d; J=4,7Hz); 3,75-3,81 (2H; m); 4,01 (2H; s); 4,50-4,55 (2H; m); 5,04(1H; t; J=5,5Hz); 6,59 (1H; s); 6,60-6,68 (1H; m); 7,15-7,24 (2H; m); 7,51-7,55 (1H; m); 7,63 (1H; s); 8,65 (1H; s); 15,90 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 405

Ejemplo 3-66

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,91-2,00 (4H; m); 3,40-3,50 (4H; m); 3,70-3,81; (2H; m); 4,30 (2H; s); 4,50-4,55 (2H; m); 5,05(1H; t); 6,87 (1H; s); 7,10-7,12 (1H; m); 7,18-7,21 (1H; m); 7,49-7,52 (1H; m); 7,72 (1H; s); 8,69 (1H; s); 15,65 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 445

Ejemplo 3-67

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,44 (3H; t); 1,55 (3H; d); 3,70-3,77; (2H; m); 4,19 (2H; s); 4,28 (2H; q; J=8,8Hz); 5,14(1H; t); 5,83-5,90 (1H; m); 7,20 (1H; m); 7,39-7,40 (1H; m); 7,48-7,50 (2H; m); 7,75 (1H; s); 8,86 (1H; s);15,13 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-68

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,86 (3H; t; J=7,3Hz); 1,37 (3H; t; J=6,9Hz); 1,80-2,00; (2H; m); 3,70-3,90 (2H; m); 4,12 (2H; s); 4,20-4,28 (2H; m); 5,00-5,17(2H; m); 7,14-7,30 (2H; m); 7,42-7,49 (2H; m); 8,14 (1H; s); 8,78 (1H; s);15,50 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 3-69

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,09-1,27 (5H; m); 1,68-1,82 (6H; m); 3,71-3,73 (2H; m); 3,99 (2H; d; J=5,6Hz); 4,20 (2H; s); 4,80-4,85 (2H; m); 4,92(1H; t; J=5,6Hz); 7,20 (1H; m); 7,38-7,40 (1H; m); 7,40-7,53 (2H; m); 7,75 (1H; s); 8,68 (1H; s);15,16 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 488

Ejemplo 3-70

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,70 (3H; d; J=6,4Hz); 1,12 (3H; d; J=6,4Hz); 2,30-2,40 (1H; m); 3,75-3,78 (1H; m); 3,95-4,00 (1H; m); 4,25 (2H; s); 4,80-4,85 (1H; m); 5,18(1H; t); 7,20-7,21 (1H; m); 7,41-7,48 (2H; m); 7,84 (1H; d); 8,21 (1H; s); 8,25 (1H; d; J=9,2Hz); 8,92 (1H; s);15,21 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 418

Ejemplo 3-71

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,85 (3H; d); 0,90 (3H; d); 1,40-1,50 (1H; m); 1,80-1,91 (2H; m); 3,71-3,80 (2H; m); 4,25 (2H; s); 5,15-5,20 (2H; m); 7,20-7,21 (1H; m); 7,41-7,48 (2H; m); 7,84 (1H; d; J=8,8Hz); 8,22 (1H; s); 8,24 (1H; d; J=8,8Hz); 8,83 (1H; s);15,20 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 432

Ejemplo 3-72

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,86 (3H; t; J=7,3Hz); 1,23 (6H; m); 1,80-2,00 (2H; m); 3,70-3,90 (2H; m); 4,09 (2H; s); 5,00-5,18 (3H; m); 7,12-7,21 (2H; m); 7,44-7,47 (2H; m); 8,20 (1H; s); 8,79 (1H; s);15,54 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 3-73

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,87 (3H; t; J=7,3Hz); 1,80-2,10 (2H; m); 3,70-3,90 (2H; m); 4,02 (3H; s); 4,11 (2H; s); 5,00-5,19 (2H; m); 7,16-7,24 (2H; m); 7,44-7,48 (2H; m); 8,04 (1H; s); 8,78 (1H; s);15,44 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-74

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,23 (6H; dx2); 1,51 (3H; d; J=6,6Hz); 3,77 (2H; t); 4,09 (2H; s); 4,90-5,10 (1H; m); 5,19-5,30 (2H; m); 7,12-7,21 (2H; m); 7,41-7,47 (2H; m); 8,20 (1H; s); 8,81 (1H; s); 15,55 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 3-75

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,00 (9H; s); 4,07-4,12 (2H; m); 4,30 (2H; s); 5,12-5,14 (2H; m); 7,20-7,25 (1H; m); 7,40-7,45 (1H; m); 7,51-7,53 (1H; m); 7,87 (1H; d); 8,25 (1H; s); 8,41 (1H; d; J=9,2Hz); 8,85 (1H; s); 15,20-15,21 (1H; br)

EM (ESI): M^+ 432

Ejemplo 3-76

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,70-3,81 (4H; m); 4,15 (2H; s); 4,24 (2H; t; J=5,0Hz); 4,60-4,62 (2H; m); 5,00-5,02 (2H; m); 7,15-7,20 (1H; m); 7,32-7,34 (2H; m); 7,44-7,49 (1H; m); 8,06 (1H; s); 8,79 (1H; s); 15,48 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 436

Ejemplo 3-77

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,90-1,92 (2H; m); 3,53-3,54 (2H; m); 3,70-3,80 (2H; m); 4,12 (2H; s); 4,20-4,30 (2H; m); 4,60-4,70 (3H; m); 5,02 (1H; t); 7,16-7,22 (2H; m); 7,30 (1H; s); 7,40-7,50 (1H; m); 8,11 (1H; s); 8,80 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 450

Ejemplo 3-78

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,10-3,20 (2H; m); 3,60-3,80 (4H; m); 4,15 (2H; s); 4,78-4,85 (3H; m); 5,30-5,40 (1H; m); 6,10-6,20 (1H; m); 7,15-7,20 (2H; m); 7,30-7,52 (3H; m); 8,77 (1H; s); 15,33 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 435

Ejemplo 3-79

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,89 (3H; t; J=7,4Hz); 1,90-2,00 (2H; m); 3,70-3,80 (2H; m); 3,99 (3H; s); 4,22 (2H; s); 5,15 (1H; t; J=5,4Hz); 5,70-5,80 (1H; m); 7,19-7,24 (1H; m); 7,38-7,52 (2H; m); 7,55 (1H; s); 7,77 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,12 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-80

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,59 (3H; d; J=7,2Hz); 2,61 (3H; s); 2,80 (3H; s); 4,20 (2H; s); 4,96 (1H; t; J=5,6Hz); 6,50-6,60 (1H; m); 7,19-7,23 (1H; m); 7,40-7,49 (2H; m); 7,60 (1H; s); 7,80 (1H; s); 8,81 (1H; s); 15,06 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 433

Ejemplo 3-81

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,10-4,40 (4H; m); 5,50-5,60 (1H; m); 6,20-6,30 (1H; m); 7,19-7,22 (1H; m); 7,30-7,40 (6H; m); 7,40-7,50 (1H; m); 7,77 (1H; d); 8,00 (1H; d); 8,21 (1H; s); 9,03 (1H; s); 15,11 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 452

Ejemplo 3-82

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,86 (3H; t); 1,18-1,34 (2H; m); 1,87-1,96 (2H; m); 3,73-3,84 (2H; m); 4,25 (2H; s); 5,13-5,17 (2H; m); 7,21 (1H; m); 7,41-7,48 (2H; m); 7,83 (1H; d; J=8,0Hz); 8,19 (1H; d); 8,22 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,22 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 418

Ejemplo 3-83

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,72 (3H; t; J=7,3Hz); 0,90-1,20 (5H; m); 2,10-2,30 (1H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,90-4,10 (1H; m); 4,26 (2H; s); 4,90-5,00 (1H; m); 5,10-5,20 (1H; m); 7,20-7,25 (1H; m); 7,40-7,52 (2H; m); 7,84 (1H; d; J=7,8Hz); 8,23 (1H; s); 8,26(1H; d); 8,92 (1H; s); 15,22 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 432

Ejemplo 3-84

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,54 (3H; d; J=6,6Hz); 3,81-3,82 (2H; m); 4,02 (3H; s); 4,12 (2H; s); 5,22 (1H; t; J=5,4Hz); 5,23-5,40 (1H; m); 7,15-7,26 (2H; m); 7,44-7,50 (2H; m); 8,05 (1H; s); 8,82 (1H; s); 15,46 (1H; s)

EM (ESI): M- 418

Ejemplo 3-85

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,25-3,38 (2H; m); 3,82-3,89 (2H; m); 4,21 (2H; s); 5,27 (1H; t); 5,40-5,50 (1H; m); 7,10-7,21 (6H; m); 7,30-7,40 (1H; m); 7,40-7,50 (1H; m); 7,77 (1H; d); 8,14 (1H; d); 8,14 (1H; s); 8,96 (1H; s); 15,15 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 466

Ejemplo 3-86

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,70-3,80 (2H; m); 4,42 (2H; s); 4,69 (2H; t); 4,95 (1H; t); 7,37-7,42 (1H; m); 7,51 (1H; d; J=6,2Hz); 7,59 (1H; d; J=7,9Hz); 8,48 (1H; s); 8,99 (1H; s); 9,04 (1H; s); 14,68 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 393

Ejemplo 4-1

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,26 (3H; s); 3,74 (2H; m); 4,42 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,09 (1H; br); 7,78 (1H; m); 7,84 (2H; m); 8,04-8,07 (2H; m); 8,18 (1H; m); 8,86 (1H; s); 15,19 (1H; s)

EM (ESI) : M^+435

Ejemplo 4-2

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,73 (2H; m); 4,23 (2H; s); 4,59 (2H; m); 4,99 (1H; br); 7,20 (1H; m); 7,31-7,34 (2H; m); 7,44 (1H; m); 7,85 (1H; m); 8,01 (1H; s); 8,26 (1H; m); 8,85 (1H; s); 15,27 (1H; s)

EM (ESI): M^+407

Ejemplo 4-3

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,15 (3H; t; J= 7,6 Hz); 2,57 (2H; q; J= 7,6 Hz); 3,73 (2H; m); 4,13 (2H; s); 4,59 (2H; m); 4,99 (1H; m); 7,05 (2H; m); 7,13 (1H; m); 7,20 (1H; m); 7,81 (1H; m); 7,98 (1H; m); 8,21 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,28 (1H; s)

EM (ESI): M^+351

Ejemplo 4-4

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,07 (3H; t; J= 7,53 Hz); 2,58 (2H; q; J= 7,53 Hz); 3,76 (2H; m); 4,22 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,02 (1H; m); 7,19-7,23 (4H; m); 7,76 (1H; m); 8,01 (1H; m); 8,09 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,26 (1H; s)

EM (ESI): M^+351

Ejemplo 4-5

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,28(3H; s); 3,75(2H; m); 4,24(2H; s); 4,61(2H; m); 5,04(1H; br); 7,13(1H; d; J=8,1Hz); 7,28-7,36(2H; m); 7,81(1H; d; J=6,7Hz); 8,03(1H; d; J=8,9Hz); 8,13(1H; s); 8,86(1H; s); 15,24(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 372

Ejemplo 4-6

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,29 (2H; s); 4,62 (2H; m); 5,07 (1H; m); 7,19 (1H; m); 7,40 (1H; m); 7,52 (1H; m); 7,84 (1H; m); 8,05 (1H; m); 8,19 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,20 (1H; s)

EM (ESI): M^+375

Ejemplo 4-7

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,75(2H; m); 4,29(2H; s); 4,61(2H; t; J=5,0Hz); 5,01(2H; t; J=5,4Hz); 7,45(1H; d); 7,51(1H; d; J=11,2Hz); 7,74(1H; d); 7,84(1H; dd); 8,01(1H; d); 8,15(1H; s); 8,86(1H; s); 15,21(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 436

Ejemplo 4-8

Ejemplo 4-9

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,76 (2H; m); 4,34 (2H; s); 4,59 (2H; m); 5,01 (1H; m); 7,37 (2H; m); 7,62 (1H; m); 8,07 (2H; m); 8,88 (1H; s); 14,99 (1H; s)

EM (ESI): M^+409

Ejemplo 4-10

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,20(3H; s); 3,74(2H; m); 4,31(2H; s); 4,61(2H; t); 5,00(1H; t); 7,55-7,66(2H; m); 7,78(1H; d); 7,84-7,89(2H; m); 8,03(1H; d; J=8,9Hz); 8,30(1H; s); 8,86(1H; s); 15,27(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 402

Ejemplo 4-11

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,16 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,02 (1H; m); 6,69 (1H; m); 6,77 (1H; m); 7,23 (1H; m); 7,80 (1H; m); 8,02 (1H; m); 8,15 (1H; s); 8,86 (1H; s); 9,66 (1H; s); 15,24 (1H; s)

EM (ESI): M^+373

Ejemplo 4-12

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,29 (2H; s); 4,58 (2H; m); 5,00 (1H; s); 7,31 (1H; m); 7,35 (1H; m); 7,58 (1H; m); 7,71 (1H; m); 7,82 (1H; m); 8,86 (1H; s)

EM (ESI): M^+409

Ejemplo 4-13

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,34 (3H; t; J=6,8Hz); 3,73 (2H; m); 4,00 (2H; q; J=6,8Hz); 4,09 (2H; s); 4,59 (2H; m); 5,00 (1H; m); 6,89 (1H; m); 6,95 (1H; m); 7,19 (1H; m); 7,27 (1H; m); 7,83 (1H; m); 7,97 (1H; m); 8,24 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,33 (1H; s)

EM (ESI): M^+367

Ejemplo 4-14

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,73 (2H; m); 4,06 (2H; s); 4,60 (2H; m); 5,05 (1H; m); 6,74 (1H; m); 6,85 (1H; m); 7,05 (1H; m); 7,14 (1H; m); 7,82 (1H; m); 7,99 (1H; m); 8,19 (1H; s); 8,84 (1H; s); 9,55 (1H; s); 15,34 (1H; s)

EM (ESI): M^+339

Ejemplo 4-15

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,49 (3H; s); 3,77 (2H; m); 4,27 (2H; s); 4,60 (2H; m); 5,01 (1H; s); 7,17 (1H; m); 7,35 (1H; m); 7,59 (1H; m); 7,78 (1H; s); 7,95 (1H; s); 8,81 (1H; s); 15,22 (1H; s)

EM (ESI): M^+406

Ejemplo 4-16

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,35 (3H; d); 1,40 (3H; d); 1,54 (3H; d; J=6,8Hz); 3,72 (2H; m); 4,20 (2H; s); 4,86-4,92 (1H; m); 5,12 (1H; t; J=5,2Hz); 5,80-5,90 (1H; m); 7,20 (1H; m); 7,39-7,52 (3H; m); 7,74 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,13 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 4-17

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,89 (3H; t; J=7,2Hz); 1,35-1,37 (6H; d); 1,88-2,06 (2H; m); 3,73-3,79 (2H; m); 4,20 (2H; s); 4,80-5,00 (1H; m); 5,16 (1H; t); 5,81-5,84 (1H; m); 7,20 (1H; m); 7,40-7,53 (3H; m); 7,75 (1H; s); 8,83 (1H; s); 15,09 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-18

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,80-1,40 (6H; m); 1,40-1,60 (2H; m); 1,70-1,80 (1H; m); 1,80-2,10 (2H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,90-4,00 (1H; m); 4,26 (2H; s); 4,80-5,00 (1H; m); 5,19 (1H;

t); 7,22-7,25 (1H; m); 7,42-7,49 (2H; m); 7,85 (1H; d); 8,22 (1H; s); 8,26 (1H; d; J=9,1Hz); 8,95 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 458

Ejemplo 4-19

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,70 (3H; d; J=6,6Hz); 1,14 (3H; d; J=6,4Hz); 1,21-1,24 (6H; m); 2,20-2,40 (1H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,90-4,00 (1H; m); 4,09 (2H; s); 4,80-4,90 (1H; m); 5,00-5,20 (2H; m); 7,12-7,22 (2H; m); 7,43-7,47 (2H; m); 8,19 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,51 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplo 4-20

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,97 (9H; s); 1,18 (3H; d; J=5,9Hz); 1,26 (3H; d; J=6,0Hz); 4,04-4,09 (4H; m); 5,09-5,13 (3H; m); 7,12-7,21 (2H; m); 7,43-7,51 (2H; m); 8,19 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,46 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 490

Ejemplo 4-21

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,89 (3H; t; J=7,6Hz); 1,44 (3H; t); 1,92-2,06 (2H; m); 3,78 (2H; m); 4,19 (2H; s); 4,25 (2H; q); 5,17 (1H; t; 5,6Hz); 5,78-5,83 (1H; m); 7,20 (1H; m); 7,39-7,51 (3H; m); 7,76 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,11 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 4-22

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,80-1,30 (6H; m); 1,50-1,80 (5H; m); 1,80-1,90 (2H; m); 3,60-3,80 (2H; m); 4,26 (2H; s); 5,10-5,20 (2H; m); 7,22 (1H; m); 7,30-7,50 (2H; m); 7,85 (1H;d); 8,23 (1H; d); 8,23 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,20 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 472

Ejemplo 4-23

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,85 (3H; d); 0,91 (3H; d); 1,24-1,27 (6H; m); 1,35-1,43 (1H; m); 1,70-1,80 (1H; m); 1,91-1,95 (1H; m); 3,75-3,80 (2H; m); 4,08 (2H; s); 5,00-5,10 (1H; m); 5,16-5,19 (2H; m); 7,14-7,21 (2H; m); 7,43-7,44 (2H; m); 8,18 (1H; s); 8,79 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 490

Ejemplo 4-24

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,72 (3H; d); 1,09 (3H; d); 1,37-1,40 (6H; m); 2,35-2,38 (1H; m); 3,77-3,79 (1H; m); 3,91-3,94 (1H; m); 4,20 (2H; s); 4,92-4,96 (1H; m); 5,23 (1H; t); 5,74-5,76 (1H; m); 7,21 (1H; m); 7,40-7,53 (3H; m); 7,75 (1H;s); 8,88 (1H; s); 15,08 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplo 4-25

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,84 (3H; d; J=6,8Hz); 0,87 (3H; d; J=6,4Hz); 1,37 (3H; d; J=11,2Hz); 1,42 (3H; d; J=10,8Hz); 1,83-1,87 (2H; m); 3,79-3,80 (2H; m); 4,20 (2H; s); 4,90-4,96 (1H; m); 5,20 (1H; t); 6,08-6,10 (1H; m); 7,21 (1H; m); 7,39-7,55 (3H; m); 7,75 (1H;s); 8,78 (1H; s); 15,08 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 490

Ejemplo 4-26

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,91 (9H; s); 1,35 (3H; d); 1,44 (3H; d); 4,02-4,03 (2H; m); 4,20 (2H; s); 4,92-4,95 (1H; m); 5,15 (1H; t); 6,43 (1H; t); 7,19-7,21 (1H; m); 7,39-7,48 (2H; m); 7,55 (1H; s); 7,79 (1H;s); 8,80 (1H; s); 15,05 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 490

Ejemplo 4-27

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,76 (3H; t); 0,97-1,03 (2H; m); 1,12 (3H; d); 2,10-2,20 (1H; m); 3,75-3,80 (1H; m); 3,98-4,02 (1H; m); 4,02 (3H; s); 4,11 (2H; s); 4,92-4,95 (1H; m); 5,19 (1H; t); 7,16-7,25 (2H; m); 7,44-7,50 (2H; m); 8,02 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,40 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-28

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,74 (3H; t; J=7,6Hz); 0,99-1,03 (2H; m); 1,11 (3H; d); 1,37 (3H; t; J=6,8Hz); 2,10-2,20 (1H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,96-4,00 (1H; m); 4,11 (2H; s); 4,26 (2H; q; J=7,2Hz); 4,92-5,00 (1H; m); 5,18 (1H; t); 7,14-7,18 (1H; m); 7,24-7,25 (1H; m);7,40 (1H; s); 7,44-7,46 (1H; m); 8,12 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,46 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplo 4-29

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,89 (3H; t; J=7,3Hz); 1,98-2,01 (2H; m); 2,70 (3H; s); 3,80-3,90 (2H; m); 4,21 (2H; s); 5,10-5,21 (2H; m); 7,15-7,22 (2H; m); 7,49-7,51 (1H; m);7,65 (1H; s); 8,04 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,25 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 450

Ejemplo 4-30

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,70 (3H; d; J=6,5Hz); 1,15 (3H; d; J=6,5Hz); 1,37 (3H; t; J=6,9Hz); 2,30-2,40 (1H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,90-4,00 (1H; m); 4,11 (2H; s); 4,20-4,30 (2H; m); 4,80-4,90 (1H; m); 5,18 (1H; t); 7,14-7,20 (1H; m); 7,24-7,28 (1H; m); 7,43-7,49 (2H; m); 8,13 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,49 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-31

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,97 (9H; s); 1,37 (3H; t; J=6,9Hz); 4,02-4,11 (4H; m); 4,25-4,31 (2H; m); 5,10-5,20 (2H; m); 7,14-7,26 (2H; m); 7,44-7,49 (2H; m); 8,12 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,43 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplo 4-32

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,72 (3H; d; J=6,5Hz); 1,16 (3H; d; J=6,5Hz); 2,30-2,50 (1H; m); 3,70-3,90 (1H; m);3,90-4,00 (1H; m); 4,03 (3H; s); 4,12 (2H; s); 4,80-4,90 (1H; m); 5,19 (1H; t); 7,19-7,25 (2H; m); 7,46-7,51 (2H; m); 8,04 (1H; s); 8,88 (1H; s); 15,44 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 4-33

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,99 (9H; s); 3,99-4,11(7H; m); 5,11-5,20 (2H; m); 7,19-7,25 (2H; m); 7,49-7,52 (2H; m); 8,03 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,39 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-34

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,93 (9H; s); 3,90-4,03(5H; m); 4,22 (2H; s); 5,10 (1H; t); 6,20 (1H; t); 7,20-7,30 (1H; m); 7,40-7,57 (2H; m); 7,60 (1H; s); 7,79 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,05 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-35

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,86 (3H; t; J=7,2Hz); 1,19-1,29 (8H; m); 1,90-1,93 (2H; m); 3,72-3,80 (2H; m); 4,08 (2H; s); 5,02-5,04 (1H; m); 5,10-5,20 (2H; m); 7,11-7,22 (2H; m); 7,43-7,46 (2H; m); 8,18 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,51 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplo 4-36

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,88 (3H; t; J=7,2Hz); 1,20-1,35 (2H; m); 1,36 (3H; t; J=6,8Hz); 1,80-2,00 (2H; m); 3,70-3,80 (2H; m); 4,11 (2H; s); 4,25 (2H; q; J=7,2Hz); 5,17 (1H; t; J=5,6Hz); 7,14-7,18 (1H; m); 7,24-7,28 (1H; m); 7,41 (1H; s); 7,41-7,45 (1H; m); 8,13 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,48 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-37

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,93 (9H; s); 1,49 (3H; t); 4,00 (2H; t; J=6,4Hz); 4,20 (2H; s); 4,22-4,33 (2H; m); 5,12 (1H; t); 6,36 (1H; t; J=6,8Hz); 7,21 (1H; m); 7,39-7,48 (2H; m); 7,54 (1H; s); 7,79 (1H; s); 8,79 (1H; s); 15,04 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplo 4-38

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,89 (3H; t; J=6,0Hz); 1,23-1,40 (2H; m); 1,80-2,00 (2H; m); 3,75-3,90 (2H; m); 4,02 (3H; s); 4,11 (2H; s); 5,10-5,21 (2H; m); 7,16-7,24 (2H; m); 7,44-7,49 (2H; m); 8,03 (1H; s); 8,80 (1H; s); 15,44 (1H; br)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 4-39

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,74 (3H; t; J=7,1Hz); 0,84-1,24 (11H; m); 2,10-2,30 (1H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,90-4,00 (1H; m); 4,09 (2H; s); 4,80-5,17 (3H; m); 7,15-7,22 (2H; m); 7,40-7,50 (2H; m); 8,19 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,51 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 490

Ejemplo 4-40

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,80-0,89 (1H; m); 1,04-1,30 (11H; m); 1,50-1,60 (2H; m); 1,70-1,80 (1H; m); 1,93-2,01 (2H; m); 3,73-3,76 (1H; m); 3,96-4,00 (1H; m); 4,07 (2H; s); 4,80-4,89 (1H; m); 5,00-5,17 (2H; m); 7,12-7,21 (2H; m); 7,40-7,42 (2H; m); 8,17 (1H; s); 8,87 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 516

Ejemplo 4-41

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,80-1,30 (6H; m); 1,46 (3H; t; J=6,9Hz); 1,50-1,70 (2H; m); 1,70-1,80 (1H; m); 1,90-2,10 (2H; m); 3,70-3,81 (1H; m); 3,92-4,00 (1H; m); 4,20 (3H; s); 4,23 (2H; q; J=6,6Hz); 5,20 (1H; t; J=4,8Hz); 5,70-5,81 (1H; m); 7,19-7,24 (1H; m); 7,38-7,51 (3H; m); 7,77 (1H; s); 8,91 (1H; s); 15,11 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 502

Ejemplo 4-42

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,84-1,30 (6H; m); 1,50-1,70 (2H; m); 1,70-1,90 (1H; m); 1,94-2,10 (2H; m); 3,70-3,79 (1H; m); 3,90-4,00 (1H; m); 4,03 (3H; s); 4,10 (2H; s); 4,80-5,00 (1H; m); 5,19 (1H; m); 7,19-7,30 (2H; m); 7,43-7,48 (2H; m); 8,02 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,45 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 488

Ejemplo 4-43

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,80-1,00 (1H; m); 1,14-1,28 (5H; m); 1,37 (3H; t; J=6,9Hz); 1,50-1,70 (2H; m); 1,70-1,80 (1H; m); 1,90-2,10 (2H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,90-4,00 (1H; m); 4,11 (2H; s); 4,25(2H; q); 4,80-5,00 (1H; m); 5,18 (1H; m); 7,17-7,26 (2H; m); 7,41-7,47 (2H; m); 8,13 (1H; s); 8,89 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 502

Ejemplo 4-44

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,80-1,00 (1H; m); 1,00-1,40 (5H; m); 1,50-1,70 (2H; m); 1,70-1,80 (1H; m); 1,90-2,10 (2H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,90-4,00 (1H; m); 3,98 (3H; s); 4,21(2H; s); 5,20 (1H; m); 5,60-5,70 (1H; m); 7,19-7,25 (1H; m); 7,39-7,54 (3H; m); 7,77 (1H; s); 8,92 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 488

Ejemplo 4-45

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,74 (3H; d; J=4,0Hz); 1,08 (3H; d; J=8,0Hz); 1,45 (3H; t; J=8,0Hz); 2,36-2,40 (2H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,89-3,93 (1H; m); 4,19 (2H; s); 4,26(2H; q; J=8,0Hz); 5,20 (1H; t; J=8,0Hz); 5,69-5,73(1H; m); 7,17-7,20 (1H; m); 7,39 (1H; m); 7,48-7,51 (2H; m); 7,76 (1H; s); 8,89 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-46

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,73 (3H; d; J=6,8Hz); 1,08 (3H; d; J=6,8Hz); 2,20-2,40 (2H; m); 3,81-3,91 (1H; m); 3,91-3,99 (1H; m); 3,99 (3H; s); 4,22 (2H; s); 5,20 (1H; m); 5,55-5,58(1H; m); 7,10-7,22 (1H; m); 7,41-7,55 (3H; m); 7,77 (1H; s); 8,91 (1H; s); 15,09 (1H; s)

EM (ESI): M^+.448

Ejemplo 4-47

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,85 (3H; d; J=7,3Hz); 1,10-1,34 (2H; m); 1,33 (6H; d; J=6,0Hz); 1,70-2,00 (2H; m); 3,75 (2H; m); 4,17(2H; s); 4,80-4,90(1H; m); 5,14 (1H; m); 5,80-6,00(1H; m); 7,10-7,20 (1H; m); 7,30-7,50 (3H; m); 7,72 (1H; s); 8,80 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplo 4-48

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,89 (3H; t); 1,20-1,40 (2H; m); 1,44 (3H; t); 1,80-2,00 (2H; m); 3,76 (2H; m); 4,20 (2H; s); 4,23 (2H; q; J=6,8Hz); 5,16 (1H; t; J=5,6Hz); 5,90-5,92(1H; m); 7,15-7,21 (1H; m); 7,39-7,52 (3H; m); 7,76 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,10 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-49

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,89 (3H; t); 1,23-1,35 (2H; m); 1,87-1,96 (2H; m); 3,72-3,79 (2H; m); 3,98 (3H; s); 4,21 (2H; s); 5,15 (1H; t; J=5,2Hz); 5,85-5,88(1H; m); 7,15-7,21 (1H; m); 7,39-7,48 (2H; m); 7,54 (1H; s); 7,76 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,10 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 4-50

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,80-1,00 (1H; m); 1,11-1,20 (4H; m); 1,20-1,30 (1H; m); 1,35 (3H;d); 1,40 (3H; d); 1,55-1,70 (2H; m); 1,72-1,80 (1H; m); 1,95-2,10 (2H; m); 3,77-3,79 (1H; m);

3,95-3,98 (1H; m); 4,20 (2H; s); 4,91-4,94 (1H; m); 5,24 (1H; t); 5,81-5,83(1H; m); 7,15-7,21 (1H; m); 7,39-7,50 (2H; m); 7,53 (1H; s); 7,74 (1H; s); 8,89 (1H; s); 15,09 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 516

Ejemplo 4-51

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,91 (9H; s); 1,48 (3H; t; J=6,9Hz); 3,90-4,00 (2H; m); 4,13 (2H; s); 4,22(2H; q; J=7,0Hz); 4,90-5,00 (1H; m); 6,10-6,20 (1H; m); 7,17-7,22 (1H; m); 7,34-7,36 (2H; m); 7,45-7,50 (1H; m); 7,77 (1H; s); 8,75 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplo 4-52

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,93 (9H; s); 3,90-4,02 (2H; m); 4,15 (2H; s); 4,80-4,81 (1H; m); 5,05 (1H; m); 7,19-7,21 (1H; m); 7,35-7,40 (1H; m); 7,43-7,45 (1H; m); 7,57 (1H; d); 8,01-8,03 (1H; d; J=8,8Hz); 8,12 (1H; s); 8,76 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 432

Ejemplo 4-53

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,81 (3H; d); 1,20 (3H; d); 2,28-2,41 (1H; m); 3,98 (3H; s); 4,00-4,05 (2H; m); 4,08 (2H; s); 4,51-4,60 (1H; m); 7,02-7,08 (2H; m); 7,19 (1H; s); 7,28-7,30 (1H; m); 8,15 (1H; s); 8,60 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 4-54

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,95 (9H; s); 3,96 (3H; s); 3,96-4,03 (4H; m); 4,83 (1H; m); 5,17 (1H; m); 7,13-7,23 (2H; m); 7,28 (1H; s); 7,42-7,47 (1H; m); 7,80 (1H; s); 8,73 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Texto libre de listado de secuencia

SEQ ID NO:1: cadena + de donador para la determinación de actividad de integrasa VIH

SEQ ID NO:2: cadena - de donador para la determinación de actividad de integrasa VIH

SEQ ID NO:3: cadena + de objetivo para la determinación de actividad de integrasa VIH

SEQ ID NO:4: cadena - de objetivo para la determinación de actividad de integrasa VIH

Campo de utilización industrial

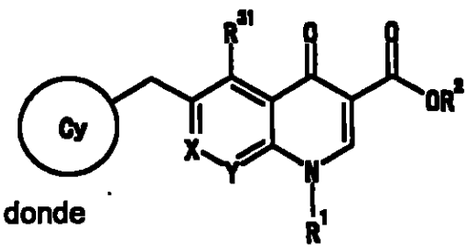
Según es evidente de los resultados anteriores, los compuestos de la presente invención tienen una elevada actividad inhibitoria de integrasa de VIH.

Por consiguiente, los compuestos pueden ser agentes farmacéuticos útiles para la profiláctica o terapia del SIDA, como agentes anti-VIH que tienen actividad inhibitoria de el integrasa de VIH. Además, por utilización combinada con otros agentes anti-VIH como inhibidores de proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa y lo similar, los compuestos pueden potenciarse como agentes anti-VIH más eficaces. Debido a que los compuestos poseen una elevada actividad inhibitoria específica respecto a integrasas, los mismos pueden proveer agentes farmacéuticos seguros para el ser humano con pocos efectos colaterales.

La presente solicitud está basada en solicitudes de patentes Nos. 2002-336843, 2003-65807 y 2003-139616 registradas en Japón, cuyos contenidos se incorponan en su totalidad a manera de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un agente anti-VIH caracterizado por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina representado por la fórmula siguiente [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo:



[I]

en donde

anillo Cy es un grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A siguiente o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituentes seleccionados del grupo A siguiente

en donde el grupo heterocíclico es un anillo sin saturar o saturado conteniendo, además del átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, el grupo A un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, el grupo $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ y el grupo $-NR^{a2}COOR^{a3}$

en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} o grupo bencilo y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4};

R^1 es un sustituyente seleccionado del grupo B siguiente o un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B siguiente

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, un $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$.

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente;

R^2 es un átomo de hidrógeno o un Grupo alquilo C_{1-4};

R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo alcoxilo C_{1-4}, grupo alquilsulfanilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4} o grupo haloalquiloxilo C_{1-4};

X es un C-R^{32} o un átomo de nitrógeno; y

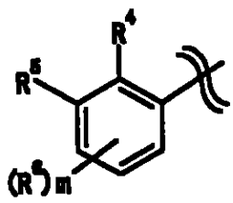
Y es un C-R^{33} o un átomo de nitrógeno.

en donde R^{32} y R^{33} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo ciano, grupo nitro, átomo halógeno, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o los grupo alquilo C1-10 opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente, $-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, grupo $-NR^{a7}COR^{a9}$, $-COOR^{a10}$ o $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$.

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C1-10 opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente, R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}, y R^{a10} y R^{a11} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4}.

2. Un agente anti-VIH de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que X es C-R^{32} e Y es C-R^{33}.

3. Un agente anti-VIH de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el anillo Cy es



en donde

R^4 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente seleccionado del grupo A siguiente

en donde el grupo A es un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, grupo $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, grupo $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$.

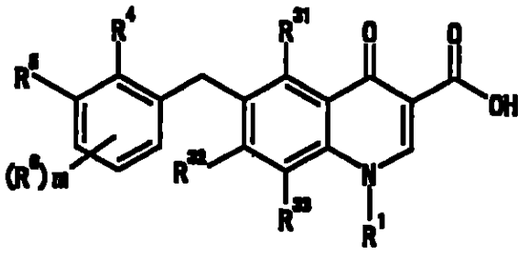
en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} o grupo bencilo y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4};

R^5 es un sustituyente seleccionado de átomo de hidrógeno y grupo A, y R^4 y R^5 pueden formar un anillo fusionado junto con un anillo benceno al cual sustituyen; y

m es 0 o un entero de valor 1 a 3, y cuando m es 2 o 3, entonces R^6 de cada m puede ser igual o diferente.

4. Un agente anti-VIH de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R^2 es un átomo de hidrógeno.

5. Un compuesto 4-oxoquinolina representado por la fórmula siguiente [II] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



[11]

caracterizado por que

R^4 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente seleccionado del grupo A siguiente

en donde el grupo A es un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, grupo $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, grupo $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$

en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} o grupo bencilo y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4};

R^5 es un sustituyente seleccionado del átomo de hidrógeno y el grupo A indicado precedentemente, y R^4 y R^5 pueden formar un anillo fusionado junto con un anillo de benceno al cual sustituyen;

m es 0 o un entero de valor 1 a 3, y cuando m es 2 ó 3, entonces R^6 de cada m puede ser igual o diferente;

R^1 es un sustituyente seleccionado del grupo B siguiente o un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el de grupo B siguiente

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes

seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como dos definidos anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, grupo $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, grupo $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$.

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente;

R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo alcoxilo C_{1-4}, grupo alquilsulfanilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4} o un grupo

haloalquiloxilo C_{1-4}; y

R^{32} y R^{33}

son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo halógeno, un grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, un grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B indicado precedentemente, OR^{a7}, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, un grupo $-NR^{a7}COR^{a9}$, $-COOR^{a10}$ o $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente, R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}, y R^{a10} y R^{a11} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4}.

6. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo o grupo alcoxilo C_{1-4}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por que R^{31} es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que,

R^{32} y R^{33}

son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo halógeno, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A siguiente,

en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y el grupo A es un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo halo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$

en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} o grupo bencilo y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4},

un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B siguiente

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$.

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

$-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, $-NR^{a7}COR^{a9}$, $-COOR^{a10}$ o $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B indicado precedentemente, R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}, y R^{a10} y R^{a11} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que,

R^{32} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo halógeno, un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados

de átomo halógeno y el grupo B siguiente,

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a4}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

$-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, $-NR^{a7}COR^{a9}$ ó $-COOR^{a10}$

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B indicado precedentemente, R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}, y R^{a10} es átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por que R^{32} es un átomo de hidrógeno, $-OR^{a7}$ o $-NR^{a7}R^{a8}$ en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por que,

R^{33} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B siguiente

en donde el grupo B es opcionalmente un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) opcionalmente sustituido

por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

$-OR^{a7}$ ó $-NR^{a7}R^{a8}$

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10}, opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por que,

R^{33} es un átomo de hidrógeno, $-OR^{a7}$ o $-NR^{a7}R^{a8}$

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C1-10 opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicacienes 8 a 12, caracterizado por que,

R^{a7} y R^{a8}

son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B siguiente en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es el átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el

definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

14. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que,

R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente seleccionado del grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, grupo $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a2}COOR^{a3}$ y $-COOR^{a1}$

en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} o grupo bencilo, y R^{a3} es un grupo alquilo C_{1-4},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado por que,

R^4 es un grupo fenilo, un átomo halógeno, un grupo alquilo C_{1-4}, un grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, grupo $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ ó grupo $-COOR^{a1}$

en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de

hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} ó grupo bencilo, y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado por que R^4 es un átomo halógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que,

R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo fenilo, un grupo nitro, un átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, un grupo haloalquilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, grupo $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ ó $-NR^{a1}COR^{a3}$

en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} ó grupo bencilo, y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que R^6 es un átomo halógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que m es 0 o 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que,

R^1 es un grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A siguiente

en donde grupo A es un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, un grupo $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, grupo $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$

en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} o grupo bencilo y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4},

un sustituyente seleccionó de $-NR^{a4}R^{a5}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, un grupo $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

o

un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$ (en donde R^{a4}, R^{a5}, R^{a6} y grupo A son iguales a los definidos anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado por que,

R^1 es que un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es

átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 5 caracterizado por que se selecciona del grupo que consiste de los compuestos siguientes:

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-1),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-8-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-2),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-metansulfonilaminoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-3).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-imidazol-1-yletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-4),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-dimetilcarbamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-

3-carboxílico (Ejemplo 1-5),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metilcarbamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-6),

Ácido 1-carbamoilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-7).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-8),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-sulfamoilmetil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-9),

Ácido 1-(2-carboxietil)-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-10),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-naftalen-1-ilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-11).

Metil éster de ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-12),

Ácido 1-(2-carbamoiletil)-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-13),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-(2-oxopropil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-14).

Ácido 1-bencil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-15),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-fenetil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-16),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(3-fenilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-17).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-isobutil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-18),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(4-fenilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-19),

Ácido 1-bifenil-2-ilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-20),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(4-hidroxibutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-21).

Ácido 1-Benzo[b]tiofen-2-ilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-22),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-23),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-dimetilaminoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-24),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(3-hidroxipropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-25).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-26),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-27),

Ácido 1-carboximetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-28),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-[2-(4-metiltiazol-5-il)-etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-29).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxipropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-

carboxílico (Ejemplo 1-30),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-metilsulfanyletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-32),

Ácido 6-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-33),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(5-hidroxipentil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-34).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-35),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-36),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-37),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-propil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-38),

Ácido 1-butil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-39).

Ácido 1-ciclopentilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-40),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-metansulfoniletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-41),

Ácido 1-ciclohexilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-42),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-43).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-fluoroetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-44),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-(2-piridin-2-iletil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-45),

Ácido 1-(2-aminoetil)-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-46),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-47).

Ácido 1-(2-acetilaminoetil)-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-48),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-etoxicarbonilaminoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-49),

Ácido 6-(2,3-Difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-50),

Ácido 6-(2-cloro-4-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-51),

Ácido 6-(2-clorobencil)-4-oxo-1-fenetil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-65).

Ácido 6-(2-cloro-3-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-66),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metilsulfanilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-68),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metansulfonilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-69),

Ácido 1-terc-butilsulfamoilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-

dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-70).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-71),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-dimetilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-72),

Ácido 6-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-73),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2,3-Dihidroxipropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-74),

Ácido 6-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-sulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-75).

Ácido 6-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-metilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-76),

Ácido 6-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-dimetilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-77),

Ácido 6-(2-cloro-3-metilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-79),

Ácido 6-(2-Bromobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-80),

Ácido 6-(2-cloro-3-metoxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-82),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-(2-metansulfonilbencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-85),

Ácido 6-bifenil-2-ilmetil-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-86),

Ácido 6-(2-clorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-87),

Ácido 6-(2-cloro-5-metilsulfanilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-92),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-4-oxo-6-(2-trifluorometiloxibencil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-93),

Ácido 6-(2-cloro-5-metilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-97),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-99),

Ácido 6-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-100),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-101),

Ácido 1-ciclopropil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-102),

Ácido 1-amino-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-1),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metoxicarbonilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-2),

Ácido 1-acetilamino-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-3),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metansulfonilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-4),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(N-metansulfonil-N-metilamino)-4-oxo-1,4-

dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-5),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-6),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-7),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-etilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-8),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-1),

Ácido 6-(3-cloro-2-metilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-2),

Ácido 6-(3-cloro-2-metoxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-3),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-4),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-5-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-5),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-7-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-6),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-(2-metilaminobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-7),

Ácido 6-(2-Dimetilaminobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-8),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-9),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-10),

Ácido 1-ciclobutil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-12),

Ácido 1-ciclopentil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-13),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-14),

Ácido 6-(2-dimetilsulfamoilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-16),

Ácido 6-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-17),

Ácido 6-(2-carboxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-18),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-(2-metilsulfamoilbencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-19),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-7-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-20),

Ácido 7-cloro-6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-21),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-trifluorometil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-22),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-23),

Ácido (R)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-

dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-24),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-trifluorometil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-25),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-26),

Ácido 7-ciano-6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-27),

Ácido 6-(2-etilmetilaminobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-28).

Ácido 6-[2-(N-metil-N-propilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-29),

Ácido 6-[2-(N-bencil-N-metilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-30),

Ácido 6-[2-(N-Metansulfonil-N-metilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-31),

Ácido 6-[2-(N-Isopropil-N-metilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-32),

Ácido 1-terc-butil-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-33),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-34),

Ácido 8-amino-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-35),

Ácido 7-carboxi-6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-36),

Ácido 6-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-37),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-dimetilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-38),

Ácido 8-Acetilamino-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-39),

Ácido 5-ciano-6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-40),

Ácido 6-[2-(N-acetil-N-metilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-41),

Ácido 6-(2-dietilaminobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-42),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1,1-dimetil-2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-43),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-44),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7,8-dimetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-45),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-47),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-metilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-48),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-propiloxi-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-49),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-(dimetilaminometileneamino)-1-(2-

hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-50),

Metil éster de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-51),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-fenoxi-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-52),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-53),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-propilamino-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-54),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-55),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-56),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-57),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-propiloxi-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-58),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-59),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-60),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-61),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-dimetilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-62),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-ciclohexilmetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-63),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-dietilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-64),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-metilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-65),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-pirrolidin-1-il-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-66),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-67),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-68),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-ciclohexilmetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-69),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-70),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-71),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-72),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-73).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-7-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-74),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-

oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-75),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-(2-hidroxietiloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-76),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-(3-hidroxipropiloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-77),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-(2-hidroxietilamino)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-78),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-79).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-80),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-81),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-82),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-83),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-84).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-bencilo-2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-85),

Ácido 6-(2-cloro-5-metansulfonilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-1),

Ácido 6-(2-etilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-4),

Ácido 6-(2-cloro-5-metilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-5).

Ácido 6-(2-cloro-5-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-6),

Ácido 6-(5-Bromo-2-clorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-7),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-7-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-9),

Ácido 6-(2-cloro-5-hidroxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-11),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-5-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-12),

Ácido 6-(2-etoxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-13),

Ácido 6-(2-hidroxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-14),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-7-metil-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-15).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-16),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-17),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-18),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-

isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-19),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-20),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-21),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-22),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-23),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-24),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-25),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-26),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-27),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-28),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-metilsulfanil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-29),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-30),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-31),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-32),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-33),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-34),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-35),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-[1-(hidroximetil)butil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-36),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-37),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-38),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-39),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-40),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-etoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-41),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-42),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-etoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-43),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-metoxi-4-

oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-44),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-45),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-46),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-47),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-[1-(hidroximetil)butil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-48),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-49),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-50) y

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-52),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Una composición farmacéutica caracterizada por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. Un inhibidor de integrasa caracterizado por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

25. Un agente antiviral caracterizado por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

26. Un agente anti-VIH caracterizado por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicacines 5 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

27. Una composición anti-VIH caracterizada por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro o más tipos de sustancia activa anti-VIH como ingrediente activo.

28. Un agente anti-VIH caracterizado por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, para la terapia de combinación de múltiples droga con otro(s) agente(s) anti-VIH.

29. Una aplicación de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizada por que se aplica para la producción de un agente anti-VIH.

30. Una aplicación de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizada por que se aplica para la producción de un inhibidor de integrasa.

31. Una aplicación de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizada por que se aplica para la producción de un agente antiviral.

32. Un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad

infecciosa de VIH, caracterizado por que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero.

33. Un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa de VIH de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado por qué además comprende administrar una cantidad eficaz de por lo menos un producto activo anti-VIH diferente a dicho mamífero.

34. Un método para inhibir la integrasa caracterizado por que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero.

35. Un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa de virus caracterizado por que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero.

36. Una composición anti-VIH caracterizada por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

37. Una composición farmacéutica para inhibir la integrasa caracterizada por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

38. Una composición antiviral caracterizada por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

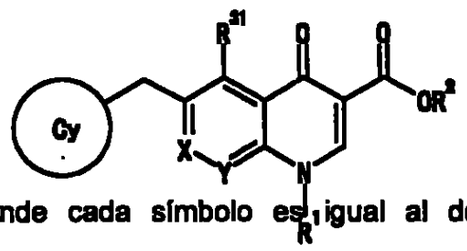
39. Un paquete comercial caracterizado por que comprende una composición de acuerdo con la reivindicación 36 y un material escrito asociado con el mismo, declarando el material escrito que la composición puede o debe usarse para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa de VIH.

40. Un paquete comercial caracterizado por que comprende una composición de acuerdo con la reivindicación 37 y un material escrito asociado con el mismo, declarando el material escrito que la composición puede o debe usarse para inhibir la integrasa.

41. Un paquete comercial caracterizado por que comprende una composición de acuerdo con la reivindicación 38 y un material escrito asociado con el mismo, declarando el material escrito que la composición puede o debe usarse para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa viral.

RESUMEN

Un agente anti-VIH conteniendo, como ingrediente activo, un compuesto 4-oxoquinolina representado por la fórmula siguiente [I]



[I]

en donde cada símbolo es igual al definido en la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto de la presente invención posee acción inhibitoria de integrasa de VIH y es útil como agente anti-VIH para la profilaxis o terapia del SIDA. Además, por una utilización combinada con otros agentes anti-VIH tals como inhibidores de proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa y lo similar, el compuesto puede potenciarse como un agente anti-VIH más eficaz. Debido a que el compuesto posee una elevada actividad inhibitoria específica para integrasas, puede proveer un agente farmacéutico seguro con pocos efectos colaterales para el ser humano.

LISTADO DE SECUENCIA

<110> Japan Tobacco Inc.

<120> Compuesto 4-Oxoquinolina y utilización del mismo como inhibidor de integrasa de VIH

<130>

<150> JP 2002-336843

<151> 2002-11-20

<150> JP 2003-065807

<151> 2003-03-11

<150> JP 2003-139616

<151> 2003-5-16

<160> 4

<210> 1

<211> 32

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Hebra donadora más para determinación de actividad de integrasa de VIH.

<400> 1

accctttag tcagtgtgga aaatctctag ca 32

<210> 2

<211> 31

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Hebra donadora menos para determinación de actividad de integrasa de VIH.

<400> 2

actgctagag attttccaca ctgactaaaa g 31

<210> 3

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Hebra más objetivo para determinación de actividad de integrasa de VIH.

<400> 3

tgaccaaggg ctaattcact 20

<210> 4

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Hebra menos objetivo para determinación de actividad de integrasa de VIH.

<400> 4

agtgaattag cccttggtca 20

50. 552

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04066036 00000000 Folios: 551
Fecha (AMD): 2004-07-14 14:54:55
Tramite : 811 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION / MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
Descripción de la invención.	( )	( )
Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( )	**INCOMPLETA** ( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( )	**INCOMPLETA** ( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( )	**INCOMPLETA** ( )	( )

Firma Responsable:

Fecha

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C., **FOLIO 553**

Doctor(a):
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado
JAPAN TOBACCO INC.

REFERENCIA:	Radicación N°	04-66836
	Solicitud internacional	PCT/JP03/14773
	Fecha inicio fase nacional	20/06/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1340
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 17 JUN 2005

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

202059