Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 04-66836

54. **TÍTULO** COMPUESTO 4-OXIQUINOLINA Y APLICACION DEL MISMO COMO INHIBIDOR DE ENTEGRASA DE VIH.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** JAPAN TABACCO INC.

DOMICILIO

74. **APODERADO** Ana Margarita Castellanos A

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 14 de julio 2004

TOMO 4/8

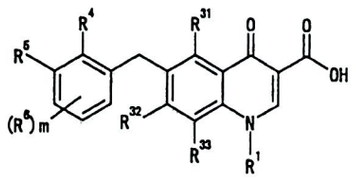
(FORMA P-10)

209984-Imprenta Nacional de Colombia-2014

600 600

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto 4-oxoquinolina representado por la fórmula siguiente [II] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



[II]

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 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, 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} 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,

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} 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 un grupo

fenilo opcionalmente sustituido por un grupo fenilo o 1 a 5 átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-6} un grupo heterociclo de 5 o 6 miembros (el grupo heterociclo se selecciona de imidazolil, grupo tienilo, grupo tiazolil, grupo morfinil y grupo piridil)opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquil C_{1-6} y opcionalmente condensado con un anillo de benceno $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, 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}, o grupo fenilo y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}.

R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un átomo halógeno, grupo alcoxi C_{1-4};

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 pirrolidinil, un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, $-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, 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 fenilo o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por grupo cicloalquilo C_{3-6} o un grupo hidroxi, 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}.

602 602

2. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo o grupo alcoxi C_{1-4}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por que R^{31} es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, 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 pirroldinilo, un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, $-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, $-NR^{a7}COR^{a9}$, $-COOR^{a10}$ 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 fenilo o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por un grupo cicloalquilo C_{3-6} o un grupo hidroxi, 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.

5. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que,

R^{32} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo halógeno, un grupo pirrolidinilo, un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, $-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, $-COOR^{a10}$ 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, o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por un grupo cicloalquilo C3-6 o grupo hidroxi, 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.

6. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 5, 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, o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por un grupo cicloalquilo C_{3-6} o grupo hidroxilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 4, 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, $-OR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$ ó $NR^{a7}COR^{a9}$

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo fenilo o grupo alquilo C_{1-10},

10

opcionalmente sustituido por un grupo cicloalquilo C_{3-6} o grupo hidroxilo y R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 7, 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 fenilo o grupo alquilo C_{1-10}, opcionalmente sustituido por un grupo cicloalquilo C_{3-6} o grupo hidroxilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, 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 cicloalquilo C_{3-6} o grupo hidroxilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

10. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, 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 haloalquiloxi C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 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.

11. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por que,

R^4 es un grupo fenilo, un átomo halógeno, un grupo alquilo C_{1-4}, un grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ ó $-COOR^{a1}$

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.

12. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por que R^4 es un átomo halógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, 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}, haloalquiloxi C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ ó $-NR^{a1}COR^{a3}$ o SO_2R^{a3}

en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R^6 es un átomo halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que m es 0 o 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que,

R^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por grupo fenilo o 1 a 5 átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, 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}, o grupo fenilo y

R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, o grupo alquilo C_{1-10} sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B (como se definió en la reivindicación 1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado por que,

R^1 es un grupo alquilo C_{1-10} sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B (como se definió en la reivindicación 1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. 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),

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) o

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.

19. Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-1),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-8-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-2),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-metanosulfonilaimnoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-3),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-imidazol-1-ilteil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-4),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-metilcarbamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-6),

Acido 1-carbamoilmetil-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-7),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-isoporpil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-8),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1-sulfamoilmetil-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-9),

Acido 1-(2-carboxietil)-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo1-10),

Ester metílico del ácido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-

hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-12),

Acido 1-(2-carbamoilmetil)-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-13),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1-(2-oxopeopil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-14),

Acido 1-benzil-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-15),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1-fenetil-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-16),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(3-fenilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-17),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-isobutil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-18)

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(4-fenilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-19),

Acido 1-bifenil-2-ilmetil-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-carboxílico (Ejemplo 1-20),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(4-hidroxibutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-21),

Acido 1-benzo[b]tiofen-2-ilmetil-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-22),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(3,4-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dohidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-23)

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-dimetilaminoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-24),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(3-hidroxipropil)-4-oxo-1,4-

dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-25),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-,etoxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-26),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-2,2-trifluoroetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-27),

Acido 1-carboximetil-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-28),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-[2-(4-metiltiazol-5-il)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-29),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxipropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-30),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-metilsulfaniletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-32),

Acido 6-(2-cloro-6-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-33),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(5-hidroxipentil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-34),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-36),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-37),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1-propil-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-38),

Acido 1-butil-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-39),

Acido 1-ciclopentilmetil-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-40),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-metanosulfoniletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-41),

Acido 1-ciclohexilmetil-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-42),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-43),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-fluoroetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-44),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1-(2-piridin-2-iletil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-45),

Acido 1-(2-aminoetil)-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-46),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-dihidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-47),

Acido 1-(2-acetilaminoetil)-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-48),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-etoxicarbonilaminoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-49),

Acido 6-(2,3-difluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-50),

Acido 6-(2-cloro-4-flurobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-51),

Acido 6-(2-clorobenzil)-4-oxo-1-fenetil-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-65),

Acido 6-(2-cloro-3-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-66),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-metilsulfanilmetil-4-oxo-1,4-

dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-68),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-metanosulfonilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (ejemplo 1-69),

Acido 1-terc-butilsulfamoilmetil-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-70),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-metilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-71),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil -1-dimetilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-72),

Acido 6-(2-cloro-3,6-difluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-73)

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2,3-dihidroxipropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-74),

Acido 6-(2-cloro-6-fluorobenzil)-1-sulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (ejemplo 1-75),

Acido 6-(2-cloro-6-fluorobenzil)-1-metilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-76),

Acido 6-(2-cloro-6-fluorobenzil)-1-dimetilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-77),

Acido 6-(2-cloro-3-metilbenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-79),

Acido 6-(2-bromobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-80),

Acido 6-bifenil-2-ilmetil-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-86),

Acido 6-(2-clorobenzil)-1-(2-hidroxietil)- 4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (ejemplo 1-87),

Acido 6-(2-cloro-5-metilsulfanilbenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-92),

Acido 1-(2-hidroxietil)-4-oxo-6-(2-triflurometiloxibenzil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-93),

Acido 6-(2-cloro-5-metilbenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-97),

Acido 1-amino-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 2-1),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-metoxicarbonilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 2-2),

Acido 1-acetilamino-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (ejemplo 2-3),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-metanosulfonilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 2-4),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil-1-(N-metanosulfonil-N-metilamino)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 2-5),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 2-6),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-metilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 2-7),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-etilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 2-8),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-1),

Acido 6-(3-cloro-2-metilbenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-2),

Acido 6-(3-cloro-2-metoxibenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-

dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-3),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-4),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-5-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-5),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-7-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-6),

Acido 6-(2-dimetilaminobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-8),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-9),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-10),

Acido 1-ciclobutil-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-12),

Acido 1-ciclopentil-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-13),

Acido 6-(2.3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-14),

Acido 6-(3-cloro-2,4-difluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-17),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-7-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-20),

Acido 7-cloro-6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-21),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-

trifluorometil-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-22),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-23),

Acido (R)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxi)-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-24),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-trifluorometil-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-25),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-26),

Acido 7-ciano-6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-27),

Acido 1-terc-butil-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-33),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-34),

Acido 8-amino-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-35),

Acido 7-carboxi-6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-36),

Acido 6-(3-cloro-2,6-difluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-37),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-dimetilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-38),

Acido 8-acetilamino-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxi-etil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-39),

Acido 6-(2-dietilaminobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-42),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-43),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-44),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7,8-dimetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-45),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-47),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-8-metilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-48),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-propiloxi-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-49),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-(dimetilaminometilenamino)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-50),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-fenoxi-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-52),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-7-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-53),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-propilamino-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-54),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-55),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-56),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-57),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-propiloxi-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-58),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-59),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-60)

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-61),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-dimetilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-62),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-ciclohexilmetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-63),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-dietilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-64),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-metilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-65),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-pirrolidin-1-il-1,4-hidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-66),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-67),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-ciclohexilmetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-69),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-72),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-73),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-7-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-74),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-7-(2-hidroxietiloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-76),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-7-(3-

hidroxipropiloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-77),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-8-(2-hidroxietilamino)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-78),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-79),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-80),

Acido 6-(3-cloro-5-metanosulfonilbenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-1),

Acido 6-(2-etilbenzil)-1-(2-hidroxietil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-4),

Acido 6-(2-cloro-5-metilbenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-5),

Acido 6-(2-cloro-5-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-6),

Acido 6-(5-bromo-2-clorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-7),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-7-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-9),

Acido 6-(2-cloro-5-hidroxibenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-11),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-5-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-12),

Acido 6-(2-etoxibenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-13),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-7-metil-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-15),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-16),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-17),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-18),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-19),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-20),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-21),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-22),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

(Ejemplo 4-23),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-24),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-25),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-26),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-27),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-(1S-,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-28),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-metilsulfanil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-29),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-30),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-31),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

(Ejemplo 4-32)

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-33),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-34),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-35),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-[1-(hidroximetil)butil]-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-36),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-37),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-38),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-39),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-40),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-etoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

(Ejemplo 4-41),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-42),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-etoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-43),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-44),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-(1-hidroximetil)-2-metilpropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-45),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-46),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-47),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-[1-(hidroximetil)butil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-48),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-49), ó

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-

carboxílico (Ejemplo 4-50),

ó bien una sal de éstos farmacéuticamente aceptable.

20. Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-1),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-8-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-2),

Acido 1-carbamoilmetil-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-7),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-8),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1-sulfamoilmetil-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-9),

Acido 1-(2-carboxietil)-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-10),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1-(2-oxopropil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-14),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1-fenetil-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-16),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(3-fenilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-17),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(4-fenilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-19),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(4-hidroxibutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (ejemplo 1-21),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-27),

Acido 1-carboximetil-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-28),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-metilsulfaniletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-32),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-43),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-fluoroetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-44),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-47),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-etoxicarbonilaminoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-49),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-66),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-metilsulfanilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-68),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-metanosulfonilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-69),

Acido 1-terc-butilsulfamoilmetil-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-70),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-metilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-71),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-dimetilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-72),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-73)

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2,3-dihidroxipropil)-4-oxo-1,4-

dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-74),

Acido 6-(2-cloro-6-fluorobenzil)-1-sulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-75),

Acido 6-(2-cloro-6-fluorobenzil)-1-metilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-76)

Acido 6-(2-cloro-6-fluorobenzil)-1-dimetilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-77),

Acido 6-(2-cloro-3-metilbenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 1-79),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-metanosulfonilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 2-4),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 2-6),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-metilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 2-7),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-etilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 2-8),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-4),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-5-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-5),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-7-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-6),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-9),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

(Ejemplo 3-10),

Acido 1-ciclobutil-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-12),

Acido 1-ciclopentil-6-(2,3-diclorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-13),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-14),

Acido 6-(3-cloro-2,4-difluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-17),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-7-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-20),

Acido 7-cloro-6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-21),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-23),

Acido (R)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-24),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-tri-fluorometil-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-25),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-26),

Acido 7-ciano-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-27),

Acido 1-terc-butil-6-(3-cloro-2-fluoroenzil)-4-oxo-1,4-

dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-33),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-34),

Acido 8-amino-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-35),

Acido 7-carboxi-6-(2,3-diclorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-36),

Acido 6-(3-cloro-2,6-difluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-37),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-dimetilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-38),

Acido 8-acetilamino-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-39),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1,1-dimetil-2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-43),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-44)

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7,8-dimetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-45)

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-47),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-8-metilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-

48),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-propiloxi-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-49),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-(dimetilaminometilenamino)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-50),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-fenoxi-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-52),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-53),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-propilamino-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-54),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-55),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-56),

Acido (S)-6-(3-cloro-2,6-difluorobenzil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-57),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-propiloxi-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-58),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-

59),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-60),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-(2-2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-61),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-dimetilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-62),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-ciclohexilmetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-63),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-dietilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-64),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-metilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-65),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil-4-oxo-7-pirrolidin-1-il-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-66),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-67),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-ciclohexilmetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-

69),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-72),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil-7-metoxi-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-73),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-7-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-74),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-7-(2-hidroxietil-oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-76),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-7-(3-hidroxipro-piloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-77),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-8-(2-hidroxietil-amino)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-78),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-79),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-80),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-9),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-5-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-12),

Acido 6-(2,3-diclorobenzil)-7-metil-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-4-carboxílico (Ejemplo 4-15),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-16),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-17),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-18),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-19),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-20),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-21),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-22),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

(Ejemplo 4-23),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-24),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-25),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-26),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-27),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-(1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-28),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-metilsulfanil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-29),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-30),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-31),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

(Ejemplo 4-32),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-33),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-34),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-hidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-35),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-[1-(hidroximetil)butil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-36),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-37),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-38),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-39),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-40),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-etoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

(Ejemplo 4-41),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-42),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-etoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-43),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-44),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-45),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-46),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-47),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-[1-(hidroximetil)butil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-48),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-49), ó

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-

carboxílico (Ejemplo 4-50),

ó bien una sal de éstos farmacéuticamente aceptable.

21. Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-23),

Acido 1-terc-butil-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-33),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-44)

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-47),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-propiloxi-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-49),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-53),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil-4-oxo-8-propilamino-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico
(Ejemplo 3-54),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-55),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-propiloxi-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-58),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-

59),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-60),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-61),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-67),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-ciclohexilmetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-69),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil)]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-72),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-73),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-7-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-74),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-7-(2-hidroxietiloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-76),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxietil)-7-(3-hidroxipropiloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

(Ejemplo 3-77),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-79),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 3-80),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-16),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-17),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-18),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-19),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-20),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-[1-(hidroximetil)propil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-21),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

(Ejemplo 4-22),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-23),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-24),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-25),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-26),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-27),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-(1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-28),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-metilsulfanil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-29),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-30),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

(Ejemplo 4-31),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-32),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-33),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-34),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-35),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-etoxi-[1-(hidroximetil) butil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-36),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil) propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-37),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil) butil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-38),

Acido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-7-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-39),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-40),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-etoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-41),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil)-2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-42),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-etoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-43),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-44),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-45),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-46),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-47),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-etoxi-1-[1-(hidroximetil)butil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-48),

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-49), ó

Acido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(1-ciclohexil)-2-hidroxietil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 4-50),

ó bien una sal de éstos farmacéuticamente aceptable.

22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. Un inhibidor de integrasa que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

24. Un agente antiviral que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

25. Un agente anti-VIH que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

26. Una composición anti-VIH que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

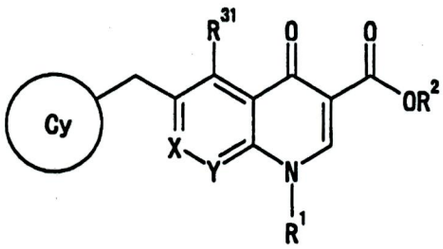
27. Una composición farmacéutica para inhibir la integrasa que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

28. Una composición antiviral que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

661

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

acccttttag 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

664 665

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

① SOLICITUD DE :

☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados

② SOLICITANTE

Nombre: JAPAN TOBACCO INC.

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

Domicilio: Tokyo 105-8422 JAPON

Lugar de Constitución: Japón

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____

Número _____

③ REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 610 74 20 Fax 610 07 06

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____

Número 39.779.654 TP 70.819

④ CONVERSIÓN

Expediente No. _____

De: _____

A: _____

⑤ DIVISIÓN

Expediente No 04.066.836

No. de divisior 1

⑥ FUSIÓN

Expediente No. _____

Expediente No. _____

⑦ Comprobante de pago No.

	Fecha
08-18,755	3 de marzo de 2008
08-18,776	3 de marzo de 2008
08-18,777	3 de marzo de 2008
08-18,778	3 de marzo de 2008

⑧ Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa.
☒ Poderes, si fuere el caso.
☐ Documento que acredite la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas
☒ Copia de la Solicitud divisional

⑨ NOMBRE MARGARITA CASTELLANOS A. FIRMA _____
C.C. 39.779.654 Usaquén - T.P.A. 70.819 CSJ

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

72

(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 隆尚 (MOTOMURA,Takahisa) [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). 和巻 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.

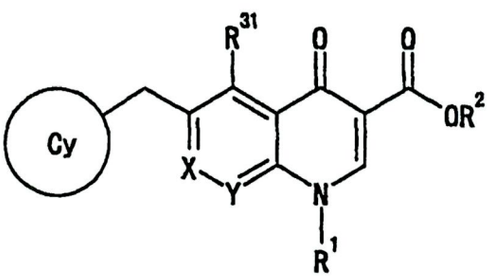
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,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



[I]

(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

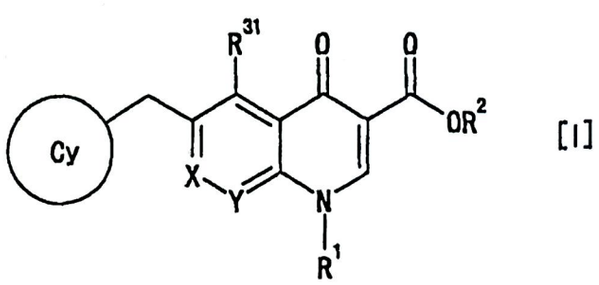
667

666

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*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(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。

74

667668

明細書

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

技術分野

本発明は、抗ＨＩＶ剤として有用な新規な４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩に関する。また本発明は、ある種の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の抗ＨＩＶ剤としての新規な用途に関する。更に詳しくは、特にインテグラーゼ阻害活性により抗ＨＩＶ作用を示す４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩を含む抗ＨＩＶ剤に関する。

背景技術

レトロウイルスに属するＨＩＶ（Ｈｕｍａｎ Ｉｍｍｕｎｏｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ Ｖｉｒｕｓ（ｔｙｐｅ １）：ヒト免疫不全症ウイルス）は、エイズ（ＡＩＤＳ：Ａｃｑｕｉｒｅｄ Ｉｍｍｕｎｏｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ Ｓｙｎｄｒｏｍｅ：後天性免疫不全症候群）の原因ウイルスである。

ＨＩＶは、ヘルパーＴ細胞、マクロファージ、樹状細胞といったＣＤ４陽性細胞群を標的とし、これら免疫担当細胞を破壊し、免疫不全症を引き起こす。

従って、エイズの治療若しくは予防のためには、生体内のＨＩＶを根絶する或いは増殖を抑制する薬剤が有効である。

ＨＩＶは、２分子のＲＮＡ遺伝子を殻内に有し、更にその殻を外皮蛋白質で覆っている。ＲＮＡにはウイルス特有の複数の酵素（プロテアーゼ、逆転写酵素、インテグラーゼ）等がコードされ、殻内には翻訳された逆転写酵素及びインテグラーゼが、殻内外にはプロテアーゼが存在する。

ＨＩＶは宿主細胞内に接触・侵入後、脱殻を起こし、細胞質内にＲＮＡとインテグラーゼ等の複合体を放出する。該ＲＮＡからは逆転写酵素によりＤＮＡが転写され、完全長の二本鎖ＤＮＡが生成される。該ＤＮＡは宿主細胞核内に移行し、インテグラーゼにより宿主細胞ＤＮＡに組み込まれる。組み込まれたＤＮＡは宿主細胞のポリメラーゼによってｍＲＮＡに変換され、該ｍＲＮＡからはＨＩＶプロテアーゼ等により、ウイルス形成に必要な種々蛋白質が合成され、最終的にウイルス粒子が形成され、出芽・遊離する。

ＨＩＶの増殖にはこれらウイルス特異的酵素が必須とされており、抗ウイルス剤

開発のターゲットとして注目され、既に、いくつかの抗ＨＩＶ剤が開発されている。

例えば、逆転写酵素阻害剤として、ジドブジン、ジダノシン、ラミブジン等、プロテアーゼ阻害剤として、インジナビル、ネルフィナビル等が既に市販されている。

また、これらの薬剤を併用する多剤併用療法も用いられ、例えば、逆転写酵素阻害剤（ジドブジンとジダノシン）の２剤併用、逆転写酵素阻害剤（ジドブジンとラミブジン）とプロテアーゼ阻害剤（ネルフィナビル）との３剤併用等が臨床で用いられ、これら多剤併用療法がエイズ治療の主流となってきている（例えば、Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｕｓｅ ｏｆ Ａｎｔｉｒｅｔｒｏｖｉｒａｌ Ａｇｅｎｔｓ ｉｎ ＨＩＶ－Ｉｎｆｅｃｔｅｄ Ａｄｕｌｔｓ ａｎｄ Ａｄｏｌｅｓｃｅｎｔｓ． Ａｕｇｕｓｔ １３，２００１参照。）。

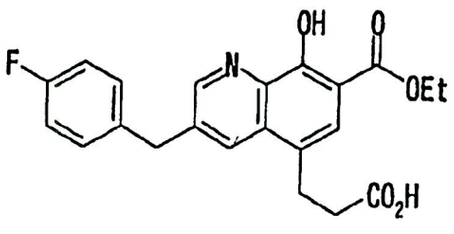
しかし、これら薬剤には肝機能障害、めまい等の中枢神経障害等の副作用が知られているものもあり、薬剤に対する耐性の獲得も問題となっている。そればかりか、多剤併用療法に対する多剤耐性を示すＨＩＶの出現も知られている。

この様な状況下、更なる新規の薬剤の開発、特に新しいメカニズムによる抗ＨＩＶ剤の開発が望まれており、レトロウイルスに特徴的なインテグラーゼがＨＩＶの増殖に必須の酵素であることから、インテグラーゼ阻害活性を有する抗ＨＩＶ剤の開発が期待されている。

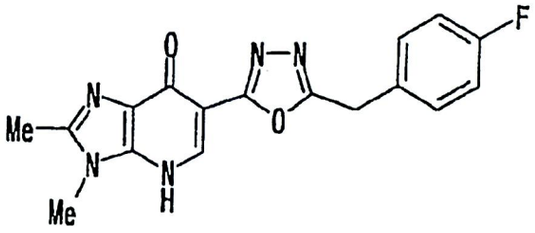
しかしながら、未だ有効なインテグラーゼ阻害剤は見出されていない。

次に本発明の抗ＨＩＶ剤に比較的類似の既知化合物について述べる。

ＷＯ０２／０７０４８６５号には、インテグラーゼ阻害活性を有する抗ＨＩＶ剤として、下記化合物［Ａ］、［Ｂ］等が記載されている（ＷＯ０２／０７０４８６５号公報（１１８頁実施例Ｉ－６２、２０３頁実施例Ｉ－１５２）参照。）。



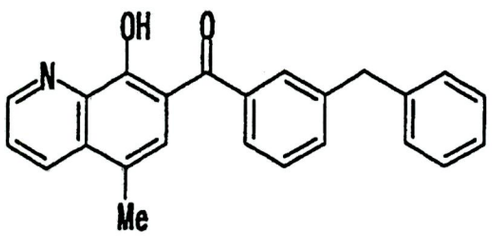
化合物［Ａ］



化合物［Ｂ］

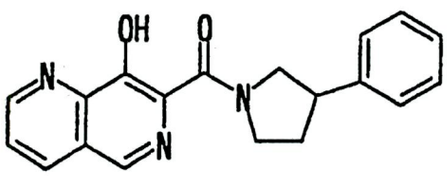
また、ＷＯ０２／３６７３４号には、インテグラーゼ阻害活性を有する抗ＨＩＶ

剤として、下記化合物［C］等が記載されている（ＷＯ０２／３６７３４号公報（１０６頁、例３）参照。）。



化合物[C]

また、ＷＯ０２／５５０７９号には、インテグラーゼ阻害活性を有する抗ＨＩＶ剤として、下記化合物［D］等が記載されている（ＷＯ０２／０５５０７９号公報（７９頁、例１）参照。）。

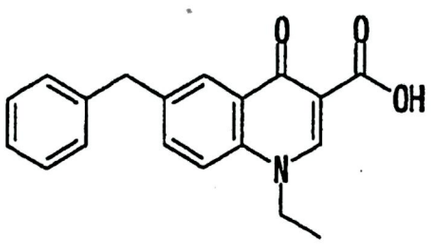


化合物[D]

しかし、これら公報には本発明明細書中に開示の４－オキソキノリン化合物は含まれず、それを示唆する記載も見られない。

次に、本発明の化合物に比較的類似の化合物について述べる。

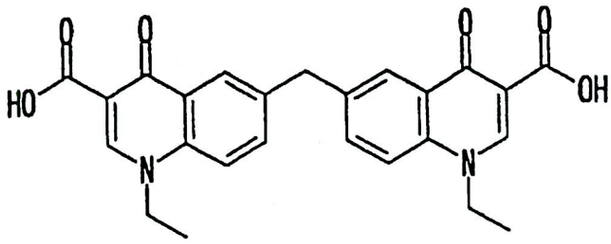
ＵＳ３，４７２，８５９号には、抗バクテリア剤又は抗菌剤として、下記の化合物［E］等が記載されている（ＵＳ３，４７２，８５９号公報（カラム１１、１０行）参照。）。



化合物[E]

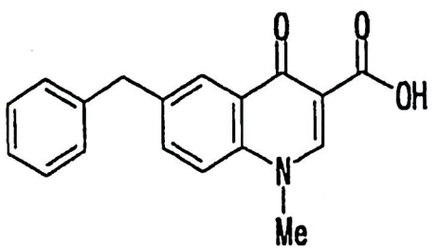
また、特開昭４８－２６７７２号には、抗菌活性を有する化合物として、下記の

化合物［F］等が記載されている（例えば、特開昭４８－２６７７２号公報（６頁、実施例９）；九州共立大学研究報告　工学部，第１４号，１９９０年３月，ｐ２１－３２；Ｍｅｍｏｉｒｓ Ｋｙｕｓｈｕ Ｉｎｓｔ．Ｔｅｃｈ．（Ｅｎｇ．）Ｎｏ．１４，１９８４，ｐｐ．１３－１６参照。）。



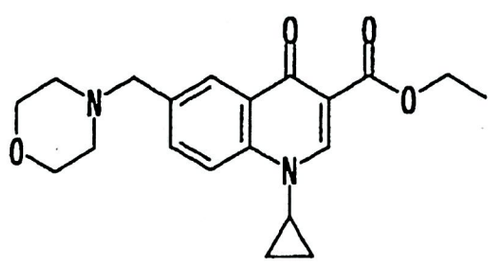
化合物[F]

また、脱水素酵素阻害剤として、下記の化合物［G］等が薬理評価されている（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、ｖｏｌ．１５，Ｎｏ．３，ｐ．２３５－２３７，１９７２．ｔａｂｌｅ　１参照。）。



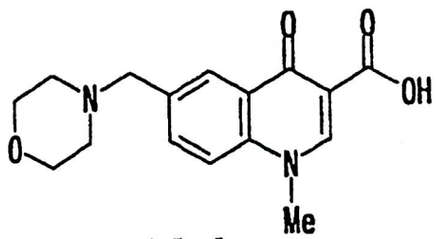
化合物[G]

また、特表２００２－５３４４１６号（特許ファミリー：ＷＯ００／４０５６１号、ＵＳ６，２４８，７３９号、ＥＰ１１４０８５０号）には、抗ウイルス活性を有する化合物の合成中間体として、下記の化合物［H］等が記載されている（特表２００２－５３４４１６号公報（頁１４１、化６０）参照。）。



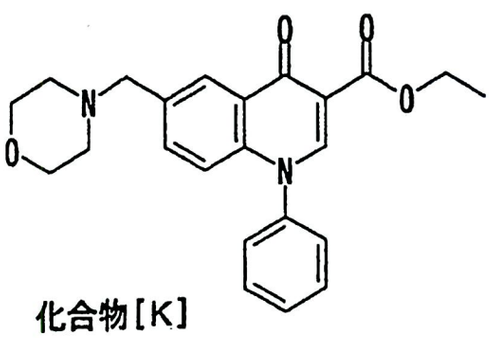
化合物[H]

特表２００２－５３４４１７号（特許ファミリー：ＷＯ００／４０５６３号、ＵＳ６，２４８，７３６号、ＥＰ１１４０８５１号）にもまた、抗ウイルス活性を有する化合物の合成中間体として、下記の化合物［Ｊ］等が記載されている（特表２００２－５３４４１７号公報（３４頁、化１８）参照。）。



化合物［Ｊ］

また、ＷＯ０１／９８２７５号（特許ファミリー：ＵＳ２００１／１０３２２０号）にもまた、抗ウイルス活性を有する化合物の合成中間体として、下記の化合物［Ｋ］等が記載されている（ＷＯ０１／９８２７５号公報（３９頁、２９行）参照。）。



化合物［Ｋ］

また、特開平４－３６０８７２号（特許ファミリー：ＵＳ５，９８５，８９４号、ＥＰ４９８７２１Ｂ１号）には、抗アンジオテンシン II 受容体に対する拮抗作用を有する化合物として、下記の化合物［Ｌ］等が記載されている（特開平４－３６０８７２号公報（６４頁、表１）参照。）。



化合物[L]

発明の開示

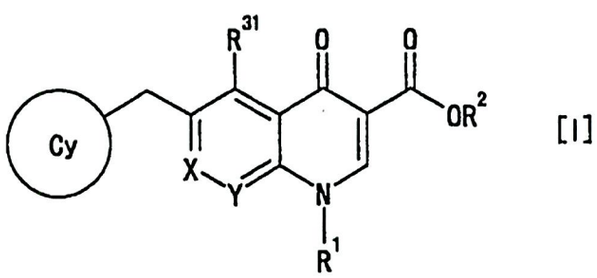
これまでの薬理研究及び臨床結果から得られた知見より、抗ＨＩＶ剤はエイズ発症の予防及び治療に有効であり、特にインテグラーゼ阻害作用を有する化合物は有効な抗ＨＩＶ剤に成り得る。

従って、本発明は、抗ＨＩＶ作用を有する薬剤、特にインテグラーゼ阻害作用を有する薬剤を提供することを課題とする。

本発明者らは、抗ＨＩＶ作用、特にインテグラーゼ阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

より詳しくは下記（１）乃至（４１）に示す通りである。

（１）　下記一般式［Ｉ］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を有効成分として含有してなる抗ＨＩＶ剤。



[I]

［式中、

環Ｃｙは、

下記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基、又は、

下記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基

であり、

（ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。）

グループＡは、

シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル基、

ハロC_{1-4}アルキル基、ハロC_{1-4}アルキルオキシ基、

$-OR^{a1}$、$-SR^{a1}$、$-NR^{a1}R^{a2}$、

$-CONR^{a1}R^{a2}$、$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$、

$-COR^{a3}$、$-NR^{a1}COR^{a3}$、$-SO_2R^{a3}$、$-NR^{a1}SO_2R^{a3}$、

$-COOR^{a1}$、及び、$-NR^{a2}COOR^{a3}$

からなる群であり、

（ここで、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C_{1-4}アルキル基、又は、ベンジル基を示し、R^{a3}は、C_{1-4}アルキル基を示す。）

R^1は、

下記グループＢから選ばれる置換基、又は、

ハロゲン原子及び下記グループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基であり、

グループＢは、

上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、

上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）、

$-OR^{a4}$、$-SR^{a4}$、$-NR^{a4}R^{a5}$、

$-CONR^{a4}R^{a5}$、$-SO_2NR^{a4}R^{a5}$、

$-COR^{a6}$、$-NR^{a4}COR^{a6}$、$-SO_2R^{a6}$、$-NR^{a4}SO_2R^{a6}$、

$-COOR^{a4}$、及び、$-NR^{a5}COOR^{a6}$からなる群であり、

{ここで、R^{a4}及びR^{a5}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C_{1-4}アルキル基、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い

C_{3-10}炭素環基、又は、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示し、R^{a6}は、C_{1-4}アルキル基、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、又は、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。}

R^2は、水素原子又はC_{1-4}アルキル基であり、

R^{31}は、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル基、C_{1-4}アルコキシ基、C_{1-4}アルキルスルファニル基、ハロC_{1-4}アルキル基、又は、ハロC_{1-4}アルキルオキシ基であり、

Ｘは、Ｃ－R^{32}又は窒素原子であり、

Ｙは、Ｃ－R^{33}又は窒素原子であり、

ここで、R^{32}及びR^{33}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、

上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、

上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）、

ハロゲン原子及び上記グループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基、

－OR^{a7}、－SR^{a7}、－$NR^{a7}R^{a8}$、

－$NR^{a7}COR^{a9}$、－$COOR^{a10}$、又は、

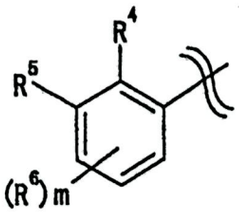
－Ｎ＝ＣＨ－$NR^{a10}R^{a11}$

（ここで、R^{a7}及びR^{a8}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループＢ、又は、ハロゲン原子及び上記グループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基であり、R^{a9}はC_{1-4}アルキル基であり、R^{a10}及びR^{a11}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又はC_{1-4}アルキル基である。）である。]

（２）　ＸがＣ－R^{32}であり、ＹがＣ－R^{33}である上記（１）記載の抗ＨＩＶ剤。

（３）　環Ｃｙが、

675 676



[ここで、R^4及びR^6は、それぞれ同一又は異なって、下記グループAから選ばれる置換基であり、

ここで、グループAは、

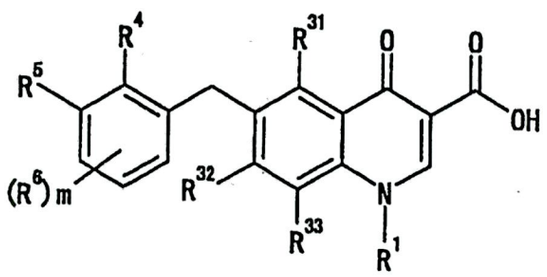
シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル基、
ハロC_{1-4}アルキル基、ハロC_{1-4}アルキルオキシ基、
$-OR^{a1}$、$-SR^{a1}$、$-NR^{a1}R^{a2}$、
$-CONR^{a1}R^{a2}$、$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$、
$-COR^{a3}$、$-NR^{a1}COR^{a3}$、$-SO_2R^{a3}$、$-NR^{a1}SO_2R^{a3}$、
$-COOR^{a1}$、及び、$-NR^{a2}COOR^{a3}$
からなる群であり、

（ここで、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C_{1-4}アルキル基、又は、ベンジル基を示し、R^{a3}は、C_{1-4}アルキル基を示す。）

R^5は、水素原子及びグループAから選ばれる置換基であり、ここで、R^4とR^5は、それらが置換するベンゼン環と一緒になって縮合環を形成してもよく、mは0又は1乃至3の整数であり、mが2又は3のとき、お互いのR^6は、それぞれ同一又は異なっていてもよい。］である上記（1）記載の抗ＨＩＶ剤。

（4） R^2が水素原子である上記（1）記載の抗ＨＩＶ剤。

（5） 下記一般式［II］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。



[II]

83

[式中、

R^4及びR^6は、それぞれ同一又は異なって、下記グループAから選ばれる置換基であり、

ここでグループAは、

シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル基、

ハロC_{1-4}アルキル基、ハロC_{1-4}アルキルオキシ基、

$-OR^{a1}$、$-SR^{a1}$、

$-NR^{a1}R^{a2}$、$-CONR^{a1}R^{a2}$、$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$、

$-COR^{a3}$、$-NR^{a1}COR^{a3}$、$-SO_2R^{a3}$、$-NR^{a1}SO_2R^{a3}$、

$-COOR^{a1}$、及び、$-NR^{a2}COOR^{a3}$

からなる群であり、

（ここで、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C_{1-4}アルキル基、又は、ベンジル基を示し、R^{a3}は、C_{1-4}アルキル基を示す。）

R^5は、水素原子及び上記グループAから選ばれる置換基であり、ここで、R^4とR^5は、それらが置換するベンゼン環と一緒になって縮合環を形成してもよく、

mは0又は1乃至3の整数であり、mが2又は3のとき、お互いのR^6は、それぞれ同一又は異なっていてもよく、

R^1は、

下記グループBから選ばれる置換基、又は、

ハロゲン原子及び下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基であり、

グループBは、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基、

（ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。）

$-OR^{a4}$、$-SR^{a4}$、

$-NR^{a4}R^{a5}$、$-CONR^{a4}R^{a5}$、$-SO_2NR^{a4}R^{a5}$、
$-COR^{a6}$、$-NR^{a4}COR^{a6}$、$-SO_2R^{a6}$、$-NR^{a4}SO_2R^{a6}$、
$-COOR^{a4}$、及び、$-NR^{a5}COOR^{a6}$からなる群であり、

{ここで、R^{a4}及びR^{a5}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C_{1-4}アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示し、R^{a6}は、C_{1-4}アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。}

R^{31}は、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、
ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル基、C_{1-4}アルコキシ基、C_{1-4}アルキルスルファニル基、
ハロC_{1-4}アルキル基、又は、ハロC_{1-4}アルキルオキシ基であり、

R^{32}及びR^{33}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、シアノ基、ニトロ基、
ハロゲン原子、
上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、
上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）、
ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基、
$-OR^{a7}$、$-SR^{a7}$、$-NR^{a7}R^{a8}$、
$-NR^{a7}COR^{a9}$、$-COOR^{a10}$、又は、
$-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

（ここで、R^{a7}及びR^{a8}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループB、又は、ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基であり、R^{a9}はC_{1-4}アルキル基であり、R^{a10}及びR^{a11}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又はC_{1-4}アルキル基である。）である。]

（6） R^{31}が、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、又は、C_{1-4}アルコキシ基である上記（5）記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（7） R^{31}が、水素原子である上記（6）記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（8） R^{32}及びR^{33}が、それぞれ同一又は異なって、

水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、

下記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基、

（ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。）

ここでグループＡは、

シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル基、

ハロC_{1-4}アルキル基、ハロC_{1-4}アルキルオキシ基、

$-OR^{a1}$、$-SR^{a1}$、

$-NR^{a1}R^{a2}$、$-CONR^{a1}R^{a2}$、$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$、

$-COR^{a3}$、$-NR^{a1}COR^{a3}$、$-SO_2R^{a3}$、$-NR^{a1}SO_2R^{a3}$、

$-COOR^{a1}$、及び、$-NR^{a2}COOR^{a3}$

からなる群であり、

（ここで、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C_{1-4}アルキル基、又は、ベンジル基を示し、R^{a3}は、C_{1-4}アルキル基を示す。）

ハロゲン原子及び下記グループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基、

ここでグループＢは、

上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、

上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）、

$-OR^{a4}$、$-SR^{a4}$、

$-NR^{a4}R^{a5}$、$-CONR^{a4}R^{a5}$、$-SO_2NR^{a4}R^{a5}$、

680

679

$-COR^{a6}$、$-NR^{a4}COR^{a6}$、$-SO_2R^{a6}$、$-NR^{a4}SO_2R^{a6}$、

$-COOR^{a4}$、及び、$-NR^{a5}COOR^{a6}$からなる群であり、

{ここで、R^{a4}及びR^{a5}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C_{1-4}アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示し、R^{a6}は、C_{1-4}アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。}

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

（ここで、R^{a7}及びR^{a8}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループB、又は、ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基であり、R^{a9}はC_{1-4}アルキル基であり、R^{a10}及びR^{a11}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又はC_{1-4}アルキル基である。）である上記（5）記載の4－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（9） R^{32}が、

水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、

ハロゲン原子及び下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基、

ここでグループBは、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。）、

$-OR^{a4}$、$-SR^{a4}$、

$-NR^{a4}R^{a5}$、$-CONR^{a4}R^{a5}$、$-SO_2NR^{a4}R^{a5}$、

87

$-COR^{a6}$、$-NR^{a4}COR^{a6}$、$-SO_2R^{a6}$、$-NR^{a4}SO_2R^{a6}$、
$-COOR^{a4}$、及び、$-NR^{a5}COOR^{a6}$からなる群であり、

{ここで、R^{a4}及びR^{a5}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C_{1-4}アルキル基、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、又は、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示し、R^{a6}は、C_{1-4}アルキル基、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、又は、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。}

$-OR^{a7}$、$-SR^{a7}$、$-NR^{a7}R^{a8}$、$-NR^{a7}COR^{a9}$及び$-COOR^{a10}$（ここで、R^{a7}及びR^{a8}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループＢ、又は、ハロゲン原子及び上記グループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基であり、R^{a9}はC_{1-4}アルキル基であり、R^{a10}は水素原子又はC_{1-4}アルキル基である。）である上記（５）記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（１０）　R^{32}が、水素原子、$-OR^{a7}$又は$-NR^{a7}R^{a8}$（ここで、R^{a7}及びR^{a8}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループＢ、又は、ハロゲン原子及び上記グループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基である。）である上記（９）記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（１１）　R^{33}が、

水素原子、

ハロゲン原子及び下記グループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基、

ここでグループＢは、

上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、

上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基（ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子か

ら選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。）、

$-OR^{a4}$、$-SR^{a4}$、

$-NR^{a4}R^{a5}$、$-CONR^{a4}R^{a5}$、$-SO_2NR^{a4}R^{a5}$、

$-COR^{a6}$、$-NR^{a4}COR^{a6}$、$-SO_2R^{a6}$、$-NR^{a4}SO_2R^{a6}$、

$-COOR^{a4}$、及び、$-NR^{a5}COOR^{a6}$からなる群であり、

｛ここで、R^{a4}及びR^{a5}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C_{1-4}アルキル基、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、又は、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示し、R^{a6}は、C_{1-4}アルキル基、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、又は、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。｝

$-OR^{a7}$、又は、$-NR^{a7}R^{a8}$（ここで、R^{a7}及びR^{a8}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループＢ、又は、ハロゲン原子及び上記グループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基である。）である上記（８）記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（１２）　R^{33}が、水素原子、$-OR^{a7}$又は$-NR^{a7}R^{a8}$（ここで、R^{a7}及びR^{a8}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、グループＢ、又は、ハロゲン原子及び上記グループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基である。）である上記（１１）記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（１３）　R^{a7}及びR^{a8}が、それぞれ同一又は異なって、ハロゲン原子及び下記グループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基［ここでグループＢは、

上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、

上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基（ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子か

ら選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。）、

$-OR^{a4}$、$-SR^{a4}$、

$-NR^{a4}R^{a5}$、$-CONR^{a4}R^{a5}$、$-SO_2NR^{a4}R^{a5}$、

$-COR^{a6}$、$-NR^{a4}COR^{a6}$、$-SO_2R^{a6}$、$-NR^{a4}SO_2R^{a6}$、

$-COOR^{a4}$、及び、$-NR^{a5}COOR^{a6}$からなる群であり、

{ここで、R^{a4}及びR^{a5}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C_{1-4}アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示し、R^{a6}は、C_{1-4}アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。}］である上記（8）乃至（12）記載の4－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（14） R^4及びR^5が、

それぞれ同一又は異なって、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル基、ハロC_{1-4}アルキル基、ハロC_{1-4}アルキルオキシ基、$-OR^{a1}$、$-SR^{a1}$、$-NR^{a1}R^{a2}$、$-CONR^{a1}R^{a2}$、$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$、$-NR^{a1}COR^{a3}$、$-SO_2R^{a3}$、$-NR^{a2}COOR^{a3}$、及び、$-COOR^{a1}$（ここで、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C_{1-4}アルキル基、又は、ベンジル基を示し、R^{a3}は、C_{1-4}アルキル基を示す。）からなる群から選ばれる置換基である上記（5）記載の4－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（15） R^4が、

フェニル基、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル基、ハロC_{1-4}アルキルオキシ基、$-OR^{a1}$、$-NR^{a1}R^{a2}$、$-CONR^{a1}R^{a2}$、$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$、$-NR^{a1}COR^{a3}$、$-SO_2R^{a3}$、$-NR^{a1}SO_2R^{a3}$、又は、$-COOR^{a1}$（ここで、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C_{1-4}アルキル基、又は、ベンジル基を示し、R^{a3}は、C_{1-4}アルキル基を示す。）である上記（14）記載の4－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（１６）　R^4が、ハロゲン原子である上記（１５）記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（１７）　R^5が、

水素原子、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル基、ハロC_{1-4}アルキル基、$-OR^{a1}$、$-SR^{a1}$、$-NR^{a1}R^{a2}$、$-CONR^{a1}R^{a2}$、$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$、及び、$-NR^{a1}COR^{a3}$（ここで、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C_{1-4}アルキル基、又は、ベンジル基を示し、R^{a3}は、C_{1-4}アルキル基を示す。）からなる群から選ばれる置換基である上記（５）記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（１８）　R^6が、ハロゲン原子である上記（５）記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（１９）　mが０又は１である上記（５）記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（２０）　R^1が、

下記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、

ここでグループＡは、

シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル基、

ハロC_{1-4}アルキル基、ハロC_{1-4}アルキルオキシ基、

$-OR^{a1}$、$-SR^{a1}$、

$-NR^{a1}R^{a2}$、$-CONR^{a1}R^{a2}$、$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$、

$-COR^{a3}$、$-NR^{a1}COR^{a3}$、$-SO_2R^{a3}$、$-NR^{a1}SO_2R^{a3}$、

$-COOR^{a1}$、及び、$-NR^{a2}COOR^{a3}$

からなる群であり、

（ここで、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C_{1-4}アルキル基、又は、ベンジル基を示し、R^{a3}は、C_{1-4}アルキル基を示す。）

$-NR^{a4}R^{a5}$、$-NR^{a4}COR^{a6}$、$-NR^{a4}SO_2R^{a6}$、及び、$-NR^{a5}COOR^{a6}$｛ここで、R^{a4}及びR^{a5}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C_{1-4}アルキル基、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭

素環基、又は、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基（ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。）を示し、R^{a6}は、C_{1-4}アルキル基、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、又は、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。}から選ばれる置換基であるか、又は

ハロゲン原子及びグループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基［ここで、グループＢが、

上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、

上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）、

$-OR^{a4}$、$-SR^{a4}$、$-NR^{a4}R^{a5}$、$-CONR^{a4}R^{a5}$、$-SO_2NR^{a4}R^{a5}$、$-COR^{a6}$、$-NR^{a4}COR^{a6}$、$-SO_2R^{a6}$、$-NR^{a4}SO_2R^{a6}$、$-COOR^{a4}$、及び、$-NR^{a5}COOR^{a6}$（ここで、R^{a4}、R^{a5}及びR^{a6}及びグループＡは、上記定義の通り。）からなる群から選ばれる置換基である。］である上記（５）記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（２１）　R^1が、ハロゲン原子及びグループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基［ここで、グループＢは、

上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、

上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基、

（ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環である。）

$-OR^{a4}$、$-SR^{a4}$、

$-NR^{a4}R^{a5}$、$-CONR^{a4}R^{a5}$、$-SO_2NR^{a4}R^{a5}$、

$-COR^{a6}$、$-NR^{a4}COR^{a6}$、$-SO_2R^{a6}$、$-NR^{a4}SO_2R^{a6}$、

－ＣＯＯＲ^{a4}、及び、－ＮＲ^{a5}ＣＯＯＲ^{a6}からなる群であり、

｛ここで、Ｒ^{a4}及びＲ^{a5}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C_{1-4}アルキル基、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、又は、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示し、Ｒ^{a6}は、C_{1-4}アルキル基、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素環基、又は、上記グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基（上記定義の通り。）を示す。｝］である上記（２０）記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（２２）　６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－１）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－８－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－２）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－メタンスルホニルアミノエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－３）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－イミダゾール－１－イルエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－ジメチルカルバモイルメチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－５）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－メチルカルバモイルメチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－６）、

１－カルバモイルメチル－６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－７）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－イソプロピル－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－８）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソ－１－スルファモイルメチル－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－９）、

１－（２－カルボキシエチル）－４－オキソ－６－（２，３－ジクロロベンジル）－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－１０）、

685
687

1－（2－ヒドロキシエチル）－6－ナフタレン－1－イルメチル－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例1－11）、

6－（2，3－ジクロロベンジル）－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸　メチルエステル（実施例1－12）、

1－（2－カルバモイルエチル）－6－（2，3－ジクロロベンジル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例1－13）、

6－（2，3－ジクロロベンジル）－4－オキソ－1－（2－オキソプロピル）－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例1－14）、

1－ベンジル－6－（2，3－ジクロロベンジル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例1－15）、

6－（2，3－ジクロロベンジル）－4－オキソ－1－フェネチル－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例1－16）、

6－（2，3－ジクロロベンジル）－1－（3－フェニルプロピル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例1－17）、

6－（2，3－ジクロロベンジル）－1－イソブチル－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例1－18）、

6－（2，3－ジクロロベンジル）－1－（4－フェニルブチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例1－19）、

1－ビフェニル－2－イルメチル－6－（2，3－ジクロロベンジル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例1－20）、

6－（2，3－ジクロロベンジル）－1－（4－ヒドロキシブチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例1－21）、

1－ベンゾ［b］チオフェン－2－イルメチル－6－（2，3－ジクロロベンジル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例1－22）、

6－（2，3－ジクロロベンジル）－1－（3，4－ジクロロベンジル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例1－23）、

6－（2，3－ジクロロベンジル）－1－（2－ジメチルアミノエチル）－4－オ

94

キソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－２４）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（３－ヒドロキシプロピル）－４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－２５）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－メトキシエチル）－４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－２６）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－２７）、
１－カルボキシメチル－６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－２８）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－［２－（４－メチルチアゾール－５－イル）エチル］－４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－２９）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－ヒドロキシプロピル）－４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－３０）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－メチルスルファニルエチル）－４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－３２）、
６－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－３３）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（５－ヒドロキシペンチル）－４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－３４）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－モルフォリン－４－イルエチル）－４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－３５）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－メチル－４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－３６）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－エチル－４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－３７）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソー１－プロピル－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－３８）、
１－ブチル－６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソー１，４－ジヒドロ

687
689

キノリン－３－カルボン酸（実施例１－３９）、
１－シクロペンチルメチル－６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４０）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－メタンスルホニルエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４１）、
１－シクロヘキシルメチル－６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４２）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４３）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－フルオロエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４４）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソ－１－（２－ピリジン－２－イルエチル）－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４５）、
１－（２－アミノエチル）－６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４６）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４７）、
１－（２－アセチルアミノエチル）－６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４８）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－エトキシカルボニルアミノエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－４９）、
６－（２，３－ジフルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－５０）、
６－（２－クロロ－４－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－５１）、
６－（２－クロロベンジル）－４－オキソ－１－フェネチル－１，４－ジヒドロキ

96

ノリン－３－カルボン酸（実施例１－６５）、

６－（２－クロロ－３－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－６６）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－メチルスルファニルメチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－６８）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－メタンスルホニルメチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－６９）、

１－ｔｅｒｔ－ブチルスルファモイルメチル－６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－７０）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－メチルスルファモイルメチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－７１）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－ジメチルスルファモイルメチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－７２）、

６－（２－クロロ－３，６－ジフルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－７３）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－７４）、

６－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－１－スルファモイルメチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－７５）、

６－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－１－メチルスルファモイルメチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－７６）、

６－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－１－ジメチルスルファモイルメチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－７７）、

６－（２－クロロ－３－メチルベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－７９）、

６－（２－ブロモベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－８０）、

６－（２－クロロ－３－メトキシベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４

689
691

－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－８２）、
１－（２－ヒドロキシエチル）－６－（２－メタンスルホニルベンジル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－８５）、
６－ビフェニル－２－イルメチル－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－８６）、
６－（２－クロロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－８７）、
６－（２－クロロ－５－メチルスルファニルベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－９２）、
１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－６－（２－トリフルオロメチルオキシベンジル）－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－９３）、
６－（２－クロロ－５－メチルベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－９７）、
６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－９９）、
６－（３－クロロ－２，６－ジフルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－１００）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－７－メトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－１０１）、
１－シクロプロピル－６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例１－１０２）、
１－アミノ－６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例２－１）、
６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－メトキシカルボニルアミノ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例２－２）、
１－アセチルアミノ－６－（２，３－ジクロロベンジル）－４－オキソ－１，４－

98

690
692

ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例２－３）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－メタンスルホニルアミノ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例２－４）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（Ｎ－メタンスルホニル－Ｎ－メチルアミノ）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例２－５）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－ジメチルアミノ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例２－６）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－メチルアミノ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例２－７）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－エチルアミノ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例２－８）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－５－メトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－１）、

６－（３－クロロ－２－メチルベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－２）、

６－（３－クロロ－２－メトキシベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－３）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－７－メトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－４）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－５－ヒドロキシ－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－５）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－７－ヒドロキシ－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－６）、

１－（２－ヒドロキシエチル）－６－（２－メチルアミノベンジル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－７）、

６－（２－ジメチルアミノベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－８）、

99

694
693

6－（2，3－ジクロロベンジル）－4－オキソ－1－フェニル－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－9）、

6－（2，3－ジクロロベンジル）－1－［2－ヒドロキシ－1－（ヒドロキシメチル）エチル］－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－10）、

1－シクロブチル－6－（2，3－ジクロロベンジル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－12）、

1－シクロペンチル－6－（2，3－ジクロロベンジル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－13）、

6－（2，3－ジクロロベンジル）－1－（2－ヒドロキシエチル）－8－メトキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－14）、

6－（2－ジメチルスルファモイルベンジル）－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－16）、

6－（3－クロロ－2，4－ジフルオロベンジル）－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－17）、

6－（2－カルボキシベンジル）－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－18）、

1－（2－ヒドロキシエチル）－6－（2－メチルスルファモイルベンジル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－19）、

6－（2，3－ジクロロベンジル）－7－エトキシ－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－20）、

7－クロロ－6－（2，3－ジクロロベンジル）－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－21）、

6－（2，3－ジクロロベンジル）－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－7－トリフルオロメチル－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－22）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－（2－ヒドロキシ－1

100

692
694

－メチルエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－２３）、

（Ｒ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－２４）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－８－トリフルオロメチル－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－２５）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－［２－ヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）エチル］－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－２６）、

７－シアノ－６－（２，３－ジクロロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－２７）、

６－（２－エチルメチルアミノベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－２８）、

６－［２－（Ｎ－メチル－Ｎ－プロピルアミノ）ベンジル］－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－２９）、

６－［２－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノ）ベンジル］－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－３０）、

６－［２－（Ｎ－メタンスルホニル－Ｎ－メチルアミノ）ベンジル］－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－３１）、

６－［２－（Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチルアミノ）ベンジル］－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－３２）、

１－ｔｅｒｔ－ブチル－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－３３）、

101

693
695

6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－（2－ヒドロキシエチル）－8－メトキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－34）、

8－アミノ－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－35）、

7－カルボキシ－6－（2，3－ジクロロベンジル）－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－36）、

6－（3－クロロ－2，6－ジフルオロベンジル）－1－（2－ヒドロキシエチル）－8－メトキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－37）、

6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－8－ジメチルアミノ－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－38）、

8－アセチルアミノ－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－39）、

5－シアノ－6－（2，3－ジクロロベンジル）－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－40）、

6－［2－（N－アセチル－N－メチルアミノ）ベンジル］－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－41）、

6－（2－ジエチルアミノベンジル）－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－42）、

6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－（1，1－ジメチル－2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－43）、

6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－7－エトキシ－1－（2－ヒドロキ

102

694
696

シエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－４４）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－７，８－ジメトキシ－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－４５）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－８－エトキシ－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－４７）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－８－メチルアミノ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－４８）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－７－プロピルオキシ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－４９）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－７－（ジメチルアミノメチレンアミノ）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－５０）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－７－メトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸　メチルエステル（実施例３－５１）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－８－フェノキシ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－５２）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－７－イソプロピルオキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－５３）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－８－プロピルアミノ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－５４）、

103

695
697

6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－8－エチルアミノ－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－55）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－（2－ヒドロキシ－1－メチルエチル）－8－メトキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－56）、

（S）－6－（3－クロロ－2，6－ジフルオロベンジル）－1－（2－ヒドロキシ－1－メチルエチル）－8メトキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－57）、

6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－8－プロピルオキシ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－58）、

6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－（2－ヒドロキシエチル）－8－イソプロピルオキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－59）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－［1－（ヒドロキシメチル）プロピル］－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－60）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－7－エトキシ－1－（2－ヒドロキシ－1－メチルエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－61）、

6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－7－ジメチルアミノ－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－62）、

6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－7－シクロヘキシルメトキシ－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例3－63）、

6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－8－ジエチルアミノ－1－（2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実

704

696
698

施例３－６４）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－７－メチルアミノ－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－６５）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－７－ピロリジン－１－イル－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－６６）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－８－エトキシ－１－（２－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－６７）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－７－エトキシ－１－［１－（ヒドロキシメチル）プロピル］－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－６８）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－８－シクロヘキシルメトキシ－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－６９）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（１－ヒドロキシメチル－２－メチルプロピル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－７０）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（１－ヒドロキシメチル－３－メチルブチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－７１）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２，６－ジフルオロベンジル）－１－［１－（ヒドロキシメチル）プロピル］－７－イソプロピルオキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－７２）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－［１－（ヒドロキシメチル）プロピル］－７－メトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－７３）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシ－１

697
699

－メチルエチル）－７－イソプロピル－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－７４）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－［２，２－ジメチル－１－（ヒドロキシメチル）プロピル］－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－７５）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－７－（２－ヒドロキシエチルオキシ）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－７６）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－７－（３－ヒドロキシプロピルオキシ）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－７７）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－８－（２－ヒドロキシエチルアミノ）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－７８）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－［１－（ヒドロキシメチル）プロピル］－８－メトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－７９）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－８－ジメチルアミノ－１－（２－ヒドロキシ－１－メチルエチル]－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－８０）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシ－１－フェニルエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－８１）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－［１－（ヒドロキシメチル）ブチル］－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－８２）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（（１Ｓ，２Ｓ）－１－ヒドロキシメチル－２－メチルブチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－８３）、

105

698
700

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－７－メトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－８４）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（１－ベンジル－２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例３－８５）、

６－（２－クロロ－５－メタンスルホニルベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－１）、

６－（２－エチルベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－４）、

６－（２－クロロ－５－メチルベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－５）、

６－（２－クロロ－５－フルオロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－６）、

６－（５－ブロモ－２－クロロベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－７）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－７－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－９）、

６－（２－クロロ－５－ヒドロキシベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－１１）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－５－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－１２）、

６－（２－エトキシベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－１３）、

６－（２－ヒドロキシベンジル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－１４）、

６－（２，３－ジクロロベンジル）－７－メチル－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－１５）、

106

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－（2－ヒドロキシ－1－メチルエチル）－8－イソプロピルオキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例4－16）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－［1－（ヒドロキシメチル）プロピル］－8－イソプロピルオキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例4－17）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－（1－シクロヘキシル－2－ヒドロキシエチル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例4－18）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－（1－ヒドロキシメチル－2－メチルプロピル）－7－イソプロピルオキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例4－19）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－［2，2－ジメチル－1－（ヒドロキシメチル）プロピル］－7－イソプロピルオキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例4－20）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－8－エトキシ－1－［1－（ヒドロキシメチル）プロピル］－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例4－21）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－［2－シクロヘキシル－1－（ヒドロキシメチル）エチル］－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例4－22）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－（1－ヒドロキシメチル－3－メチルブチル）－7－イソプロピルオキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例4－23）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－（1－ヒドロキシメチル－2－メチルプロピル）－8－イソプロピルオキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例4－24）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－（1－ヒドロキシメチル－3－メチルブチル）－8－イソプロピルオキシ－4－オキソ－1，4－ジヒド

ロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－２５）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－［２，２－ジメチル－１－（ヒドロキシメチル）プロピル］－８－イソプロピルオキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－２６）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（（１Ｓ，２Ｓ）－１－ヒドロキシメチル－２－メチルブチル）－７－メトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－２７）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－７－エトキシ－１－（（１Ｓ，２Ｓ）－１－ヒドロキシメチル－２－メチルブチル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－２８）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－［１－（ヒドロキシメチル）プロピル］－７－メチルスルファニル－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－２９）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－７－エトキシ－１－（１－ヒドロキシメチル－２－メチルプロピル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－３０）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－７－エトキシ－１－［２，２－ジメチル－１－（ヒドロキシメチル）プロピル］－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－３１）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（１－ヒドロキシメチル－２－メチルプロピル）－７－メトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－３２）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－［２，２－ジメチル－１－（ヒドロキシメチル）プロピル］－７－メトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－３３）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－［２，２－ジメチル－１－（ヒドロキシメチル）プロピル］－８－メトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－３４）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－［１－（ヒドロキシメ

チル）ブチル］－７－イソプロピルオキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－３５）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－７－エトキシ－１－［１－（ヒドロキシメチル）ブチル］－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－３６）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－８－エトキシ－１－［２，２－ジメチル－１－（ヒドロキシメチル）プロピル］－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－３７）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－［１－（ヒドロキシメチル）ブチル］－７－メトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－３８）、

６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（（１Ｓ，２Ｓ）－１－ヒドロキシメチル－２－メチルブチル）－７－イソプロピルオキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－３９）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（１－シクロヘキシル－２－ヒドロキシエチル）－７－イソプロピルオキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－４０）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（１－シクロヘキシル－２－ヒドロキシエチル）－８－エトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－４１）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（１－シクロヘキシル－２－ヒドロキシエチル）－７－メトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－４２）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（１－シクロヘキシル－２－ヒドロキシエチル）－７－エトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－４３）、

（Ｓ）－６－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－１－（１－シクロヘキシル－２－ヒドロキシエチル）－８－メトキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（実施例４－４４）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－8－エトキシ－1－（1－ヒドロキシメチル－2－メチルプロピル）－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例4－45）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－（1－ヒドロキシメチル－2－メチルプロピル）－8－メトキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例4－46）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－［1－（ヒドロキシメチル）ブチル］－8－イソプロピルオキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例4－47）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－8－エトキシ－1－［1－（ヒドロキシメチル）ブチル］－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例4－48）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－［1－（ヒドロキシメチル）ブチル］－8－メトキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例4－49）、

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－（1－シクロヘキシル－2－ヒドロキシエチル）－8－イソプロピルオキシ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例4－50）、および

（S）－6－（3－クロロ－2－フルオロベンジル）－1－［2，2－ジメチル－1－（ヒドロキシメチル）プロピル］－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例4－52）からなる群から選択される上記（5）記載の4－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩。

（23） 上記（5）乃至（22）のいずれかに記載の4－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩と製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

（24） 上記（1）乃至（22）のいずれかに記載の4－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるインテグラーゼ阻害剤。

（25） 上記（5）乃至（22）のいずれかに記載の4－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗ウイルス剤。

（２６）　上記（５）乃至（２２）のいずれかに記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗ＨＩＶ剤。

（２７）　上記（１）乃至（２２）のいずれかに記載の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、他の一種類以上の抗ＨＩＶ活性物質を有効成分として含有してなる抗ＨＩＶ組成物。

（２８）　他の抗ＨＩＶ剤との多剤併用療法のための、上記（１）乃至（２２）のいずれかに記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗ＨＩＶ剤。

（２９）　抗ＨＩＶ剤を製造するための上記（５）乃至（２２）のいずれかに記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

（３０）　インテグラーゼ阻害剤を製造するための上記（５）乃至（２２）のいずれかに記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

（３１）　抗ウイルス剤を製造するための上記（５）乃至（２２）のいずれかに記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

（３２）　上記（５）乃至（２２）のいずれかに記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、ＨＩＶ感染症の予防又は治療方法。

（３３）　該哺乳動物に他の一種類以上の抗ＨＩＶ活性物質を投与することをさらに含む、上記（３２）記載のＨＩＶ感染症の予防又は治療方法。

（３４）　上記（５）乃至（２２）のいずれかに記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、インテグラーゼの阻害方法。

（３５）　上記（５）乃至（２２）のいずれかに記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、ウイルス感染症の予防又は治療方法。

（３６）　上記（５）乃至（２２）のいずれかに記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有する抗ＨＩＶ組成物。

（３７）　上記（５）乃至（２２）のいずれかに記載の４－オキソキノリン化合

物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有するインテグラーゼ阻害用医薬組成物。

（３８） 上記（５）乃至（２２）のいずれかに記載の４－オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有する抗ウイルス組成物。

（３９） 上記（３６）記載の組成物、及び該組成物をＨＩＶ感染症の予防又は治療用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

（４０） 上記（３７）記載の組成物、及び該組成物をインテグラーゼの阻害用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

（４１） 上記（３８）記載の組成物、及び該組成物をウイルス感染症の予防又は治療用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

発明を実施するための最良の形態

本明細書において使用する各置換基及び各部位の定義は、次の通りである。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子、塩素原子又は臭素原子である。

R^{32}、R^{33}、R^{4}、R^{5}、R^{6}、$R^{6'}$、$R^{6''}$、$R^{6'''}$及びグループＡとして特に好ましくはフッ素原子及び塩素原子であり、R^{32}及びR^{5}として更に好ましくは塩素原子であり、R^{31}、R^{33}、R^{4}、$R^{6'}$及び$R^{6'''}$として、また「ハロゲン原子及びグループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基」のハロゲン原子として更に好ましくはフッ素原子である。

「C_{1-4} アルキル基」とは、炭素数１乃至４の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基が挙げられる。

R^{2}、R^{31}及びR^{a6}として好ましくは、メチル基及びエチル基であり、R^{4}、R^{5}、R^{6}、$R^{6'}$、$R^{6''}$、$R^{6'''}$及びグループＡとして好ましくは、メチル基、エチル基及びイソプロピル基であり、更に好ましくはメチル基であり、R^{a1}及びR^{a2}として好

ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基及びイソプロピル基であり、更に好ましくはメチル基であり、R^{a3}、R^{a9}、R^{a10}、R^{a11}及びグループＡとして好ましくは、メチル基であり、R^{a4}及びR^{a5}として好ましくは、メチル基、エチル基及びｔｅｒｔ－ブチル基である。

「ハロ C_{1-4}アルキル基」とは、１乃至９個、好ましくは１乃至３個の上記定義の「ハロゲン原子」に置換された上記定義の「C_{1-4}アルキル基」である。

具体的には、２－フルオロエチル基、２－クロロエチル基、２－ブロモエチル基、３－フルオロプロピル基、３－クロロプロピル基、４－フルオロブチル基，４－クロロブチル基、トリフルオロメチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、３，３，３－トリフルオロプロピル基、４，４，４－トリフルオロブチル基、ペンタフルオロエチル基、２，２，２－トリフルオロ－１－トリフルオロメチル－エチル基等が挙げられる。

R^{31}、R^{4}、R^{5}、R^{6}、$R^{6'}$、$R^{6''}$、$R^{6'''}$及びグループＡとして好ましくは、トリフルオロメチル基である。

「C_{1-4}アルコキシ基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「C_{1-4}アルキル基」であるアルキルオキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基、イソブチルオキシ基、ｔｅｒｔ－ブチルオキシ基が挙げられる。

R^{31}において好ましくは、メトキシ基である。

「C_{1-4}アルキルスルファニル基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「C_{1-4}アルキル基」であるアルキルスルファニル基であり、具体的にはメチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、ブチルスルファニル基、イソブチルスルファニル基、ｔｅｒｔ－ブチルスルファニル基が挙げられる。

R^{31}において好ましくは、メチルスルファニル基である。

「ハロ C_{1-4}アルキルオキシ基」とは、そのハロアルキル部位が上記定義の「ハロC_{1-4}アルキル基」であるハロ C_{1-4}アルキルオキシ基である。

具体的には、２－フルオロエチルオキシ基、２－クロロエチルオキシ基、２－ブロモエチルオキシ基、３－フルオロプロピルオキシ基、３－クロロプロピルオキシ

基、４－フルオロブチルオキシ基、４－クロロブチルオキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、２，２，２－トリフルオロエチルオキシ基、３，３，３－トリフルオロプロピルオキシ基、４，４，４－トリフルオロブチルオキシ基、ペンタフルオロエチルオキシ基、２，２，２－トリフルオロ－１－トリフルオロメチル－エチルオキシ基等が挙げられる。

R^{31}、R^{4}、R^{5}、R^{6}、$R^{6'}$、$R^{6''}$、$R^{6'''}$及びグループＡにおいて好ましくは、トリフルオロメチルオキシ基である。

「C_{3-10}炭素環基」とは、炭素数３乃至１０の飽和若しくは不飽和の環状炭化水素基であり、アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、或いはそれらの縮合環を意味する。

「アリール基」として具体的には、フェニル基、ナフチル基、ペンタレニル基、アズレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基及びナフチル基であり、特に好ましくはフェニル基である。

「シクロアルキル基」として具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、アダマンチル基、ノルボルナニル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基である。

「シクロアルケニル基」とは、少なくとも１個、好ましくは１又は２個の二重結合を含み、具体的にはシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基（２，４－シクロヘキサジエン－１－イル基、２，５－シクロヘキサジエン－１－イル基等）、シクロヘプテニル基及びシクロオクテニル基等が挙げられる。

これら「アリール基」、「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」が縮合した環として具体的には、インデニル基、インダニル基、１，４－ジヒドロナフチル基、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル基（１，２，３，４－テトラヒドロ－２－ナフチル基、５，６，７，８－テトラヒドロ－２－ナフチル基等）、ペルヒドロナフチル基等が挙げられる。好ましくはフェニル基とその他環の縮合環であり、インデニル基、インダニル基、１，４－ジヒドロナフチル基、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル基等であり、特に好ましくはインダニル基である。

「グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基」とは、下記グループＡから選ばれる１乃至５個、好ましくは１乃至３個の置換基により置換されても良い上記定義の「C_{3-10} 炭素環基」であり、無置換の「C_{3-10} 炭素環基」を含む。

「グループＡ」とは、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C_{1-4} アルキル基」、上記定義の「ハロ C_{1-4} アルキル基」、上記定義の「ハロ C_{1-4} アルキルオキシ基」、－ＯＲ^{a1}、－ＳＲ^{a1}、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、－ＣＯＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、－ＳＯ$_2$ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、－ＣＯＲ^{a3}、－ＮＲ^{a1}ＣＯＲ^{a3}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{a3}、－ＮＲ^{a1}ＳＯ$_2$Ｒ^{a3}、－ＣＯＯＲ^{a1} 及び－ＮＲ^{a2}ＣＯＯＲ^{a3} からなる群であり、ここで、Ｒ^{a1} 及びＲ^{a2} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、上記定義の「C_{1-4} アルキル基」又はベンジル基を示し、Ｒ^{a3} は、上記定義の「C_{1-4} アルキル基」を示す。

「－ＯＲ^{a1}」として具体的には、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基等が挙げられ、

「－ＳＲ^{a1}」として具体的には、メルカプト基、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、ｔｅｒｔ－ブチルスルファニル基等が挙げられ、

「－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}」として具体的には、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ｔｅｒｔ－ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミノ基、Ｎ－メチル－Ｎ－プロピルアミノ基、Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチルアミノ基、Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノ基等が挙げられ、

「－ＣＯＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}」として具体的には、カルバモイル基、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノカルボニル基等が挙げられ、

「－ＳＯ$_2$ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}」として具体的には、スルファモイル基、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、イソプロピルアミノスルホニル基、ｔｅｒｔ－ブチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノス

ルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノスルホニル基等が挙げられ、

「－ＣＯＲ^{a3}」として具体的には、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基等が挙げられ、

「－ＮＲ^{a1}ＣＯＲ^{a3}」として具体的には、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、ピバロイルアミノ基、Ｎ－アセチル－Ｎ－メチルアミノ基等が挙げられ、

「－ＳＯ$_2$Ｒ^{a3}」として具体的には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル基等が挙げられ、

「－ＮＲ^{a1}ＳＯ$_2$Ｒ^{a3}」として具体的には、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニルアミノ基、Ｎ－メチル－Ｎ－（メチルスルホニル）アミノ基等が挙げられ、

「－ＣＯＯＲ^{a1}」として具体的には、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基等が挙げられ、

「－ＮＲ^{a2}ＣＯＯＲ^{a3}」として具体的には、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロピルオキシカルボニルアミノ基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

グループＡとして好ましくは、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、メチルスルファニル基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミノ基、Ｎ－メチル－Ｎ－プロピルアミノ基、Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチルアミノ基、Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノ基、カルバモイル基、メチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、スルファモイル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、アセチル基、アセチルアミノ基、Ｎ

ーアセチルーNーメチルアミノ基、メチルスルホニル基、メチルスルホニルアミノ基、Nーメチルー Nー（メチルスルホニル）アミノ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、カルボキシアミノ基及びメトキシカルボニルアミノ基である。

グループAとして特に好ましくは、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、メチルスルファニル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、Nーエチルー Nーメチルアミノ基、Nーメチルー Nープロピルアミノ基、Nーイソプロピルー Nーメチルアミノ基、Nーベンジルー Nーメチルアミノ基、ジメチルアミノカルボニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、アセチルアミノ基、Nーアセチルー Nーメチルアミノ基、メチルスルホニル基、Nーメチルー Nー（メチルスルホニル）アミノ基及びカルボキシル基であり、更に好ましくはフッ素原子及び塩素原子である。

置換基の個数は1乃至3個であることが好ましく、「C_{3-10} 炭素環基」がフェニル基の場合、環Cyにおいて好ましくは、2位モノ置換、3位モノ置換、2，3位ジ置換、2，4位ジ置換、2，5位ジ置換、2，6位ジ置換、2，3，4位トリ置換、2，3，5位トリ置換、2，3，6位トリ置換であり、特に好ましくは2，3位ジ置換である。

「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基」として具体的には、フェニル基、ナフチル基、2ーフルオロフェニル基、2ークロロフェニル基、2ーブロモフェニル基、3ーフルオロフェニル基、3ークロロフェニル基、3ーブロモフェニル基、4ーフルオロフェニル基、2ーニトロフェニル基、3ーニトロフェニル基、2ーシアノフェニル基、3ーシアノフェニル基、2ーメチルフェニル基、3ーメチルフェニル基、4ーメチルフェニル基、2ーエチルフェニル基、3ーエチルフェニル基、2ーイソプロピルフェニル基、3ーイソプロピルフェニル基、2ートリフルオロメチルフェニル基、3ートリフルオロメチルフェニル基、2ーヒドロキシフェニル基、3ーヒドロキシフェニル基、4ーヒドロキシフェニル基、2ーメトキシフェニル基、3ーメトキシフェニル基、2ーエトキシフェニル基、3ーエトキシフェニル基、2ープロポキシフェニル基、3ープロポ

キシフェニル基、２－（トリフルオロメチル）フェニル基、３－（トリフルオロメチル）フェニル基、２－（トリフルオロメチルオキシ）フェニル基、３－（トリフルオロメチルオキシ）フェニル基、２－メチルスルファモイルフェニル基、３－メチルスルファモイルフェニル基、２－アミノフェニル基、３－アミノフェニル基、２－（メチルアミノ）フェニル基、３－（メチルアミノ）フェニル基、２－（ジメチルアミノ）フェニル基、３－（ジメチルアミノ）フェニル基、２－（アセチルアミノ）フェニル基、３－（アセチルアミノ）フェニル基、２－ビフェニル基、３－ビフェニル基、２－（メチルスルホニル）フェニル基、３－（メチルスルホニル）フェニル基、２－スルファモイルフェニル基、３－スルファモイルフェニル基、２－（メチルアミノスルホニル）フェニル基、３－（メチルアミノスルホニル）フェニル基、２－（ジメチルアミノスルホニル）フェニル基、３－（ジメチルアミノスルホニル）フェニル基、２－（ジメチルスルホニル）フェニル基、２－（メチルスルホニルアミノ）フェニル基、３－（メチルスルホニルアミノ）フェニル基、２－カルバモイルフェニル基、３－カルバモイルフェニル基、２－（メチルカルバモイル）フェニル基、３－（メチルカルバモイル）フェニル基、２－（ジメチルカルバモイル）フェニル基、３－（ジメチルカルバモイル）フェニル基、２，３－ジフルオロフェニル基、２，３－ジクロロフェニル基、２，３－ジブロモフェニル基、２，４－ジフルオロフェニル基、２，４－ジクロロフェニル基、２，５－ジクロロフェニル基、２，６－ジクロロフェニル基、２－クロロ－３－フルオロフェニル基、２－クロロ－４－フルオロフェニル基、２－クロロ－５－フルオロフェニル基、２－クロロ－６－フルオロフェニル基、３－クロロ－２－フルオロフェニル基、５－クロロ－２－フルオロフェニル基、５－ブロモ－２－クロロフェニル基、２－クロロ－５－ニトロフェニル基、２－クロロ－３－メチルフェニル基、２－クロロ－５－メチルフェニル基、２－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル基、２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル基、２－クロロ－３－ヒドロキシフェニル基、２－クロロ－５－ヒドロキシフェニル基、２－クロロ－３－メトキシフェニル基、２－クロロ－５－メトキシフェニル基、２－クロロ－３－メチルスルファモイルフェニル基、２－クロロ－５－メチルスルファモイルフェニル基、２－クロロ－３－アミノフェニル基、２－クロロ－５－アミノフェニル基、２－クロロ－３

－（メチルアミノ）フェニル基、２－クロロ－５－（メチルアミノ）フェニル基、２－クロロ－３－（ジメチルアミノ）フェニル基、２－クロロ－５－（ジメチルアミノ）フェニル基、２－クロロ－３－（アセチルアミノ）フェニル基、２－クロロ－５－（アセチルアミノ）フェニル基、２－クロロ－３－（メチルスルホニル）フェニル基、２－クロロ－５－（メチルスルホニル）フェニル基、２－クロロ－３－（メチルスルホニルアミノ）フェニル基、２－クロロ－５－（メチルスルホニルアミノ）フェニル基、２，３，４－トリフルオロフェニル基、２－クロロ－３，４－ジフルオロフェニル基、２－クロロ－３，５－ジフルオロフェニル基、２－クロロ－３，６－ジフルオロフェニル基、２－クロロ－４，５－ジフルオロフェニル基、２－クロロ－４，６－ジフルオロフェニル基、３－クロロ－２，４－ジフルオロフェニル基、３－クロロ－２，５－ジフルオロフェニル基、３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニル基、２，３－ジクロロ－４－フルオロフェニル基、３－クロロ－２－フルオロ－５－トリフルオロメチルフェニル基、２－クロロ－３，５，６－トリフルオロフェニル基、３－クロロ－２，４，５－トリフルオロフェニル基、３－クロロ－２，４，６－トリフルオロフェニル基、２，３－ジクロロ－４，５，６－トリフルオロフェニル基、３，５－ジクロロ－３，４，６－トリフルオロフェニル基、２，６－ジクロロ－３，４，５－トリフルオロフェニル基、ペルフルオロフェニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、２－ヒドロキシシクロプロピル基、３－ヒドロキシシクロブチル基、３－ヒドロキシシクロペンチル基、２－ヒドロキシシクロヘキシル基、３－ヒドロキシシクロヘキシル基、４－ヒドロキシシクロヘキシル基、４－インダニル基及び１Ｈ－インデン－４－イル基が挙げられる。

環Ｃｙとして好ましくは、フェニル基、ナフチル基、２－クロロフェニル基、３－クロロフェニル基、２－ブロモフェニル基、３－ブロモフェニル基、２－エチルフェニル基、３－エチルフェニル基、２－ヒドロキシフェニル基、２－エトキシフェニル基、３－（トリフルオロメチルオキシ）フェニル基、３－（メチルスルホニル）フェニル基、２，３－ジフルオロフェニル基、２，３－ジクロロフェニル基、２－クロロ－３－フルオロフェニル基、２－クロロ－４－フルオロフェニル基、２－クロロ－５－フルオロフェニル基、２－クロロ－６－フルオロフェニル基、３－

クロロ－２－フルオロフェニル基、５－ブロモ－２－クロロフェニル基、２－クロロ－５－メチルフェニル基、２－クロロ－５－ヒドロキシフェニル基、２－クロロ－５－（メチルスルホニル）フェニル基、２－クロロ－３，６－ジフルオロフェニル基、３－クロロ－２，４－ジフルオロフェニル基、３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニル基、２－クロロ－３－メチルフェニル基、３－クロロ－２－メチルフェニル基、２－クロロ－３－メトキシフェニル基、３－クロロ－２－メトキシフェニル基、３－ニトロフェニル基、３－シアノフェニル基、４－メチルフェニル基、３－トリフルオロメチルフェニル基、２－（トリフルオロメチルオキシ）フェニル基、３－ヒドロキシフェニル基、３－エトキシフェニル基、３－アミノフェニル基、２－（メチルアミノ）フェニル基、２－（ジメチルアミノ）フェニル基、２－（ジエチルアミノ）フェニル基、２－（Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミノ）フェニル基、２－（Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチルアミノ）フェニル基、２－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノ）フェニル基、２－（Ｎ－アセチル－Ｎ－メチルアミノ）フェニル基、２－（Ｎ－メチル－Ｎ－メチルスルホニルアミノ）フェニル基、３－（メチルアミノ）フェニル基、２－カルボキシフェニル基、３－（ジメチルアミノカルボニル）フェニル基、３－（アセチルアミノ）フェニル基、２－ビフェニル基、２－（メチルスルホニル）フェニル基、２－クロロ－５－メチルスルファニルフェニル基、２－クロロ－５－メチルフェニル基、２－（メチルアミノスルホニル）フェニル基、２－（ジメチルアミノスルホニル）フェニル基及び３－（ジメチルアミノスルホニル）フェニル基であり、

特に好ましくは２－クロロフェニル基、２－ブロモフェニル基、２－エチルフェニル基、２－ヒドロキシフェニル基、２－エトキシフェニル基、２，３－ジフルオロフェニル基、２，３－ジクロロフェニル基、２－クロロ－３－フルオロフェニル基、３－クロロ－２－フルオロフェニル基、２－クロロ－４－フルオロフェニル基、２－クロロ－５－フルオロフェニル基、２－クロロ－６－フルオロフェニル基、５－ブロモ－２－クロロフェニル基、２－クロロ－５－ヒドロキシフェニル基、２－クロロ－５－（メチルスルホニル）フェニル基、２－クロロ－３，６－ジフルオロフェニル基、３－クロロ－２，６－ジフルオロフェニル基、２－クロロ－３－メチルフェニル基、２－クロロ－３－メトキシフェニル基、２－トリフルオロメチルフェ

ニル基、２－（メチルスルホニル）フェニル基、２－クロロ－５－メチルスルファニルフェニル基、２－クロロ－５－メチルフェニル基及び２－（ジメチルアミノスルホニル）フェニル基であり、

更に好ましくは、２，３－ジクロロフェニル基、２，３－ジフルオロフェニル基、２－クロロ－３－フルオロフェニル基及び３－クロロ－２－フルオロフェニル基である。

R^1及びグループＢとして好ましくは、フェニル基、３，４－ジクロロフェニル基、２－ビフェニル基、シクロプロピル基、２－ヒドロキシシクロプロピル基、シクロブチル基、２－ヒドロキシシクロブチル基、３－ヒドロキシシクロブチル基、シクロペンチル基、２－ヒドロキシシクロペンチル基、３－ヒドロキシシクロペンチル基、シクロヘキシル基、２－ヒドロキシシクロヘキシル基、３－ヒドロキシシクロヘキシル基及び４－ヒドロキシシクロヘキシル基であり、特に好ましくは、フェニル基、３，４－ジクロロフェニル基、２－ビフェニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基である。

R^{32}、R^{33}、R^1及びグループＢとして好ましくは、フェニル基及びシクロヘキシル基である。

「複素環基」とは、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つ、好ましくは１乃至４個のヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和（部分的不飽和及び完全不飽和を含む）の単環の５員或いは６員の複素環、またはそれら複素環同士の縮合環、或いは、ベンゼン、シクロペンタン及びシクロヘキサンから選ばれるC_{3-10}炭素環と複素環との縮合環を意味する。

「飽和の単環である複素環基」としては、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、１，３－ジオキソラニル基、１，３－オキサチオラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ジオキサニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、２－オキソピロリジニル基、２－オキソピペリジニル基、４－オキソピペリジニル基、２，６－ジオキソピペリジニル基等が挙げられる。好ましくは、ピロリジニル基、ピペリジニル基及びモルホリニル基である。

「不飽和の単環である複素環基」としては、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、１，２－ジヒドロ－２－オキソイミダゾリル基、ピラゾリル基、ジアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、１，２，４－トリアゾリル基、１，２，３－トリアゾリル基、テトラゾリル基、１，３，４－オキサジアゾリル基、１，２，４－オキサジアゾリル基、１，３，４－チアジアゾリル基、１，２，４－チアジアゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、３，４－ジヒドロ－４－オキソピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、１，３，５－トリアジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、オキサゾリニル基（２－オキサゾリニル基、３－オキサゾリニル基、４－オキサゾリニル基）、イソオキサゾリニル基、チアゾリニル基、イソチアゾリニル基、ピラニル基、２－オキソピラニル基、２－オキソ－２，５－ジヒドロフラニル基、１，１－ジオキソ－１Ｈ－イソチアゾリル基が挙げられる。好ましくは、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、２－オキソ－２，５－ジヒドロフラニル基及び１，１－ジオキソ－１Ｈ－イソチアゾリル基である。

「縮合環である複素環基」としては、インドリル基（例えば、４－インドリル基、７－インドリル基等。）、イソインドリル基、１，３－ジヒドロ－１，３－ジオキソイソインドリル基、ベンゾフラニル基（例えば，４－ベンゾフラニル基、７－ベンゾフラニル基等。）、インダゾリル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基（例えば、４－ベンゾチオフェニル基、７－ベンゾチオフェニル基等。）、ベンゾオキサゾリル基（例えば、４－ベンゾオキサゾリル基、７－ベンゾオキサゾリル基等。）、ベンズイミダゾリル基（例えば、４－ベンズイミダゾリル基、７－ベンズイミダゾリル基等。）、ベンゾチアゾリル基（例えば、４－ベンゾチアゾリル基、７－ベンゾチアゾリル基等。）、インドリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、１，２－ジヒドロ－２－オキソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キノリジニル基、プリル基、プテリジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、５，６，７，８－テトラヒドロキノリル基、１，２，３，４－テトラヒドロキノリル基、２－オキソ－１，２，３，

715
717

４－テトラヒドロキノリル基、ベンゾ［１，３］ジオキソリル基、３，４－メチレンジオキシピリジル基、４，５－エチレンジオキシピリミジニル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基等が挙げられる。

好ましくは、単環の５員或いは６員の複素環とベンゼン環との縮合環であり、具体的には、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾ［１，３］ジオキソリル基等である。

「グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基」とは、上記定義の「グループＡ」から選ばれる１乃至５個、好ましくは１乃至３個の置換基により置換されても良い上記定義の「複素環基」であり、無置換の「複素環基」を含む。

当該「複素環基」として好ましくは、１又は２個のヘテロ原子を含む単環の複素環、若しくはそれらとベンゼン環との縮合環である複素環である。

「グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基」として具体的には、ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリノ基、ピロリル基、２－ピロリル基、３－ピロリル基、２－フリル基、３－フリル基、２－チエニル基、３－チエニル基、４，５－ジクロロチオフェン－３－イル基、２－オキソ－２，５－ジヒドロフラン－３－イル基、１，１－ジオキソ－１Ｈ－イソチアゾール－５－イル基、４－メチルチアゾール－５－イル基、イミダゾリル基、２－イミダゾリル基、３－イミダゾリル基、４－イミダゾリル基、ピラゾリル基、２－オキサゾリル基、３－イソオキサゾリル基、２－チアゾリル基、３－イソチアゾリル基、３－フルオロピリジン－２－イル基、３－クロロピリジン－２－イル基、３－クロロ－４－フルオロピリジン－２－イル基、３，５－ジクロロピリジン－２－イル基、３－ピリジル基、２－フルオロピリジン－３－イル基、２－クロロピリジン－３－イル基、２－クロロ－４－フルオロピリジン－３－イル基、２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル基、２，５－ジクロロピリジン－３－イル基、２－クロロ－６－フルオロピリジン－３－イル基、２，６－ジクロロピリジン－３－イル基、４－ピリジル基、２－フルオロピリジン－４－イル基、２－クロロピリジン－４－イル基、２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル基、２，３－ジフルオロピ

723

716
718

リジン－４－イル基、２，３－ジクロロピリジン－４－イル基、２，５－ジクロロピリジン－４－イル基、２－クロロ－６－フルオロピリジン－４－イル基、２，６－ジクロロピリジン－４－イル基、２－クロロ－３，６－ジフルオロピリジン－４－イル基、２－クロロ－３，５－ジフルオロピリジン－４－イル基、２，３，６－トリフルオロピリジン－４－イル基、２，３，５，６－テトラフルオロピリジン－４－イル基、２－インドリル基、３－インドリル基、４－インドリル基、７－インドリル基、２－ベンゾフラニル基、４－ベンゾフラニル基、７－ベンゾフラニル基、２－ベンゾチオフェニル基、４－ベンゾチオフェニル基、７－ベンゾチオフェニル基、２－ベンズイミダゾリル基、４－ベンズイミダゾリル基、２－ベンゾオキサゾリル基、４－ベンゾオキサゾリル基、７－ベンゾオキサゾリル基、２－ベンゾチアゾリル基、４－ベンゾチアゾリル基、７－ベンゾチアゾリル基、２－ベンゾ［１，３］ジオキソリル基、４－ベンゾ［１，３］ジオキソリル基及び５－ベンゾ［１，３］ジオキソリル基等が挙げられる。

環Ｃｙとして好ましくは、２－ピリジル基及び４－ピリジル基であり、

R^1及びグループＢとして好ましくは、イミダゾリル基、２－ピリジル基、２－ベンゾチオフェニル基、モルホリノ基及び４－メチルチアゾール－５－イル基であり、

R^{32}及びR^{33}として好ましくはピロリジニル基である。

「ハロゲン原子及びグループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基」とは、上記定義の「ハロゲン原子」及び下記定義の「グループＢ」から選ばれる置換基群により置換されても良い C_{1-10} アルキル基であり、無置換のアルキル基であっても良い。当該アルキル部分は、炭素数１乃至１０の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、１－メチルブチル基、１－エチルプロピル基、２－エチルプロピル基、１，１－ジメチルプロピル基、１，２－ジメチルプロピル基、ｔｅｒｔ－ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、１－メチルペンチル基、１，１－ジメチルブチル基、１，２－ジメチルブチル基、１，３－ジメチルブチル基、１－エチルブチル基、１－エチル－１－メチルプロピル基、１－エチル

124

－２－メチルプロピル基、１，１，２－トリメチルプロピル基、１，２，２－トリメチルプロピル基、１－エチル－１－メチルプロピル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、１－メチルヘキシル基、１，１－ジメチルペンチル基、１，２－ジメチルペンチル基、１，３－ジメチルペンチル基、１，４－ジメチルペンチル基、１，１，２－トリメチルブチル基、１，１，３－トリメチルブチル基、１，２，２－トリメチルブチル基、１，２，３－トリメチルブチル基、１，３，３－トリメチルブチル基、１－エチルペンチル基、１－エチル－２－メチルブチル基、１－エチル－３－メチルブチル基、２－エチル－１－メチルブチル基、１－プロピルブチル基、１－エチル－２，２－ジメチルプロピル基、１－イソプロピル－２－メチルプロピル基、１－イソプロピル－１－メチルプロピル基、１，１－ジエチルプロピル基、１，１，２，２－テトラメチルプロピル基、１－イソプロピルブチル基、１－エチル－１－メチルブチル基、オクチル基、ノニル基、デカニル基等が挙げられ、好ましくは炭素数１乃至６の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、特に好ましくは炭素数１乃至６の分岐鎖アルキル基である。

「グループＢ」とは、上記定義の「グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基」、上記定義の「グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基」、$-OR^{a4}$、$-SR^{a4}$、$-NR^{a4}R^{a5}$、$-CONR^{a4}R^{a5}$、$-SO_2NR^{a4}R^{a5}$、$-COR^{a6}$、$-NR^{a4}COR^{a6}$、$-SO_2R^{a6}$、$-NR^{a4}SO_2R^{a6}$、$-COOR^{a4}$ 及び $-NR^{a5}COOR^{a6}$ からなる群である。

ここで、R^{a4} 及び R^{a5} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、上記定義の「C_{1-4} アルキル基」、上記定義の「グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基」、又は、上記定義の「グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基」を示し、R^{a6} は、上記定義の「C_{1-4} アルキル基」、上記定義の「グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基」、又は、上記定義の「グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基」を示す。

$-OR^{a4}$、$-SR^{a4}$、$-NR^{a4}R^{a5}$、$-CONR^{a4}R^{a5}$、$-SO_2NR^{a4}R^{a5}$、$-COR^{a6}$、$-NR^{a4}COR^{a6}$、$-SO_2R^{a6}$、$-NR^{a4}SO_2R^{a6}$、$-COOR^{a4}$ 及び $-NR^{a5}$

$COOR^{a6}$の具体例としては、それぞれ「グループA」の「$-OR^{a1}$」、「$-SR^{a1}$」、「$-NR^{a1}R^{a2}$」、「$-CONR^{a1}R^{a2}$」、「$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$」、「$-COR^{a3}$」、「$-NR^{a1}COR^{a3}$」、「$-SO_2R^{a3}$」、「$-NR^{a1}SO_2R^{a3}$」、「$-COOR^{a1}$」及び「$-NR^{a2}COOR^{a3}$」の定義の中で挙げられた置換基等が挙げられる。

「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基」として具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、１－メチルブチル基、１－エチルプロピル基、２－エチルプロピル基、１，１－ジメチルプロピル基、１，２－ジメチルプロピル基、ｔｅｒｔ－ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、１－メチルペンチル基、１，１－ジメチルブチル基、１，２－ジメチルブチル基、１，３－ジメチルブチル基、１－エチルブチル基、１－エチル－１－メチルプロピル基、１－エチル－２－メチルプロピル基、１，１，２－トリメチルプロピル基、１，２，２－トリメチルプロピル基、１－エチル－１－メチルプロピル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、１－メチルヘキシル基、１，１－ジメチルペンチル基、１，２－ジメチルペンチル基、１，３－ジメチルペンチル基、１，４－ジメチルペンチル基、１，１，２－トリメチルブチル基、１，１，３－トリメチルブチル基、１，２，２－トリメチルブチル基、１，２，３－トリメチルブチル基、１，３，３－トリメチルブチル基、１－エチルペンチル基、１－エチル－２－メチルブチル基、１－エチル－３－メチルブチル基、２－エチル－１－メチルブチル基、１－プロピルブチル基、１－エチル－２，２－ジメチルプロピル基、１－イソプロピル－２－メチルプロピル基、１－イソプロピル－１－メチルプロピル基、１，１－ジエチルプロピル基、１，１，２，２－テトラメチルプロピル基、１－イソプロピルブチル基、１－エチル－１－メチルブチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロエチル基、２－フルオロエチル基、２－クロロエチル基、３－フルオロプロピル基、２－クロロプロピル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシ－１－メチルエチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル基、１－（ヒドロキシメチル）プロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシブチル基、４－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシペ

ンチル基、５－ヒドロキシペンチル基、２，３－ジヒドロキシプロピル基、２，３－ジヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）エチル基、２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル基、１－（ヒドロキシメチル）ブチル基、１－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロピル基、１－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルプロピル基、１－（ヒドロキシメチル）－２－メチルブチル基、２－ヒドロキシ－１－フェニルエチル基、２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル基、１－（ヒドロキシメチル）－２－フェニルエチル基、３－メチル－１－（ヒドロキシメチル）ブチル基、２－エチル－１－（ヒドロキシメチル）ブチル基、３－ヒドロキシ－１－メチルプロピル基、１，１－ジメチル－３－ヒドロキシプロピル基、１，２－ジメチル－３－ヒドロキシプロピル基、１－イソプロピル－３－ヒドロキシプロピル基、２，２－ジメチル－１－（２－ヒドロキシエチル）プロピル基、１－エチル－３－ヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシ－１－イソプロピルプロピル基、１－エチル－１－（ヒドロキシメチル）プロピル基、１，１－ジメチル－２－ヒドロキシプロピル基、１，２－ジメチル－２－ヒドロキシプロピル基、１－エチル－２－ヒドロキシプロピル基、４－ヒドロキシ－１－メチルブチル基、２－エチル－１－（ヒドロキシメチル）－２－メチルブチル基、３，３－ジメチル－１－（ヒドロキシメチル）ブチル基、１－（ヒドロキシメチル）ペンチル基、４－メチル－１－（ヒドロキシメチル）ペンチル基、メトキシメチル基、２－メトキシエチル基、メチルスルファニルメチル基、２－（メチルスルファニル）エチル基、２－アミノエチル基、２－（ジメチルアミノ）エチル基、カルボキシメチル基、２－カルボキシエチル基、２－カルボキシプロピル基、３－カルボキシプロピル基、カルバモイルメチル基、２－カルバモイルエチル基、メチルアミノカルボニルメチル基、ジメチルアミノカルボニルメチル基、２－（フェニルアミノカルボニル）エチル基、２－オキソプロピル基、メチルスルホニルメチル基、２－（メチルスルホニル）エチル基、スルファモイルメチル基、メチルアミノスルホニルメチル基、ジメチルアミノスルホニルメチル基、ｔｅｒｔ－ブチルアミノスルホニルメチル基、２－（アセチルアミノ）エチル基、２－（メチルスルホニルアミノ）エチル基、２－（エトキシカルボニルアミノ）エチル基、ベンジル基、フェネチル基、３－フェニルプロピル基、４－フェニルブチル基、２－ビフェニルメチル基、３，４－ジクロロベンジ

720
722

ル基、２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、２－シクロヘキシルエチル基、１－シクロヘキシル－２－ヒドロキシエチル基、１－シクロヘキシルメチル－２－ヒドロキシエチル基、フェニルアミノカルボニルメチル基、２－ピリジン－２－イルエチル基、２－イミダゾール－１－イルエチル基、２－ベンゾチオフェン－２－イルエチル基、２－モルホリノエチル基、２－（４－メチルチアゾリン－５－イル）エチル基、１－カルボキシエチル基、１－カルバモイルエチル基、１－カルボキシ－２－メチルプロピル基、１－カルバモイル－２－メチルプロピル基、２－ヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）プロピル基、１－（ヒドロキシメチル）－２－メルカプトエチル基、１－（ヒドロキシメチル）－３－（メチルスルファニル）プロピル基、２－カルボキシ－１－（ヒドロキシメチル）エチル基、２－カルバモイル－１－（ヒドロキシメチル）エチル基、２－（インドール－３－イル）－１－（ヒドロキシメチル）エチル基、２－（イミダゾール－４－イル）－１－（ヒドロキシメチル）エチル基、２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－（ヒドロキシメチル）エチル基、３－カルバモイル－１－（ヒドロキシメチル）プロピル基、５－アミノ－１－（ヒドロキシメチル）ペンチル基が挙げられる。

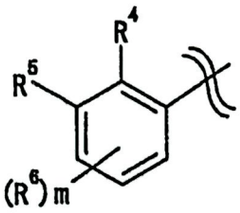
R^1として好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、２－フルオロエチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基，４－ヒドロキシブチル基、５－ヒドロキシペンチル基、２，３－ジヒドロキシプロピル基、２－ヒドロキシ－１－メチルエチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル基、２－ヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）エチル基、１－（ヒドロキシメチル）プロピル基、２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル基、１－（ヒドロキシメチル）ブチル基、１－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロピル基、１－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルプロピル基、１－（ヒドロキシメチル）－２－メチルブチル基、１－（ヒドロキシメチル）－３－メチルブチル基、２－ヒドロキシ－１－フェニルエチル基、２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル基、１－（ヒドロキシメチル）－２－フェニルエチル基、２－メトキシエチル基、メチルスルファニルメチル基、２－（メチルスルファニル）エチ

128

ル基、２－アミノエチル基、２－（ジメチルアミノ）エチル基、カルボキシメチル基、２－カルボキシエチル基、３－カルボキシプロピル基、カルバモイルメチル基、２－カルバモイルエチル基、メチルアミノカルボニルメチル基、ジメチルアミノカルボニルメチル基、２－（フェニルアミノカルボニル）エチル基、２－オキソプロピル基、メチルスルホニルメチル基、２－（メチルスルホニル）エチル基、スルファモイルメチル基、メチルアミノスルホニルメチル基、ジメチルアミノスルホニルメチル基、ｔｅｒｔ－ブチルアミノスルホニルメチル基、２－（アセチルアミノ）エチル基、２－（メチルスルホニルアミノ）エチル基、２－（エトキシカルボニルアミノ）エチル基、ベンジル基、フェネチル基、３－フェニルプロピル基、４－フェニルブチル基、２－ビフェニルメチル基、３，４－ジクロロベンジル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、１－シクロヘキシル－２－ヒドロキシエチル基、１－シクロヘキシルメチル－２－ヒドロキシエチル基、２－ピリジン－２－イルエチル基、２－イミダゾール－１－イルエチル基、２－モルホリノエチル基、２－（４－メチルチアゾリン－５－イル）エチル基、ベンゾチオフェン－２－イルメチル基であり、特に好ましくは１位で分岐するアルキル基であり、及び／又はヒドロキシ基で置換されたアルキル基であり、具体的には２－ヒドロキシ－１－メチルエチル基、１－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロピル基、１－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルプロピル基、１－（ヒドロキシメチル）－２－メチルブチル基、２－ヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）エチル基及び２－フェニル－１－（ヒドロキシメチル）エチル基が挙げられる。これら特に好ましい置換基が光学活性体である場合には、Ｓ体であることがより好ましい。

R^{32}及びR^{33}として好ましくは、メチル基、エチル基及びトリフルオロメチル基であり、R^{a7}及びR^{a8}として好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、２－ヒドロキシエチル基、３－ヒドロキシプロピル基及びシクロヘキシルメチル基であり、更に好ましくはメチル基、エチル基及びイソプロピル基であり、特に好ましくは、メチル基である。

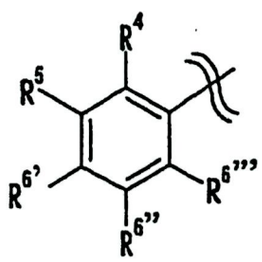
一般式［Ｉ］において環Ｃｙとして好ましくは、上記定義の「グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基」であって、更に好ましくは、



（式中、R^4、R^5、R^6及びmは上記定義の通り。）であり、ここで更に好ましい態様は、一般式［II］で表される４－オキソキノリン化合物の場合と同じであって、mとして好ましくは０又は１であり、更に好ましくは０である。

環Ｃｙにおけるグループ Ａとして好ましくは、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C_{1-4}アルキル基」、上記定義の「ハロC_{1-4}アルキル基」、上記定義の「ハロC_{1-4}アルキルオキシ基」、上記定義の「－OR^{a1}」、上記定義の「－SR^{a1}」、上記定義の「－$NR^{a1}R^{a2}$」、上記定義の「－$CONR^{a1}R^{a2}$」、上記定義の「－$SO_2NR^{a1}R^{a2}$」、上記定義の「－$NR^{a1}COR^{a3}$」、上記定義の「－SO_2R^{a3}」及び上記定義の「－$NR^{a1}SO_2R^{a3}$」であり、更に好ましくはシアノ基、フェニル基、ニトロ基、「ハロゲン原子」、「C_{1-4}アルキル基」、「ハロC_{1-4}アルキル基」、「ハロC_{1-4}アルキルオキシ基」、「－OR^{a1}」、「－SR^{a1}」、「－$NR^{a1}R^{a2}$」、「－SO_2R^{a3}」、「－$SO_2NR^{a1}R^{a2}$」及び「－$NR^{a1}COR^{a3}$」であり、特に好ましくは上記定義の「ハロゲン原子」である。

ここで環Ｃｙとして更に好ましくは、



（式中、$R^{6'}$、$R^{6''}$及び$R^{6'''}$は、水素原子及び上記定義の「グループＡ」から選ばれる置換基であり、R^4及びR^5は上記定義の通り。）である。

R^4として好ましくは、フェニル基、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C_{1-4}アルキル基」、上記定義の「ハロC_{1-4}アルキルオキシ基」、上記定義の「－OR^{a1}」、上記定義の「－$NR^{a1}R^{a2}$」、上記定義の「－$SO_2NR^{a1}R^{a2}$」、上記定

義の「－$NR^{a1}COR^{a3}$」、上記定義の「－SO_2R^{a3}」、上記定義の「－$COOR^{a1}$」及び上記定義の「－$NR^{a1}SO_2R^{a3}$」であり、

更に好ましくは「ハロゲン原子」、「C_{1-4}アルキル基」、「ハロ C_{1-4}アルキルオキシ基」、「－OR^{a1}」及び「－$NR^{a1}R^{a2}$」であり、特に好ましくは上記定義の「ハロゲン原子」であり、

R^5として好ましくは、水素原子、シアノ基、ニトロ基、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C_{1-4}アルキル基」、上記定義の「ハロ C_{1-4}アルキル基」、上記定義の「－OR^{a1}」、上記定義の「－SR^{a1}」、上記定義の「－$NR^{a1}R^{a2}$」、上記定義の「－$CONR^{a1}R^{a2}$」、上記定義の「－$SO_2NR^{a1}R^{a2}$」及び上記定義の「－$NR^{a1}COR^{a3}$」であり、

更に好ましくは、水素原子、「ハロゲン原子」及び「C_{1-4}アルキル基」であり、特に好ましくは「ハロゲン原子」である。

R^6として好ましくは、「ハロゲン原子」、上記定義の「C_{1-4}アルキル基」、上記定義の「－SO_2R^{a3}」、上記定義の「－OR^{a1}」及び上記定義の「－SR^{a1}」であり、更に好ましくは「ハロゲン原子」である。

$R^{6'}$及び$R^{6'''}$として好ましくは、それぞれ同一又は異なって、水素原子及び上記定義の「ハロゲン原子」であり、$R^{6''}$として好ましくは、水素原子、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C_{1-4}アルキル基」、上記定義の「－SO_2R^{a3}」、上記定義の「－OR^{a1}」及び上記定義の「－SR^{a1}」であり、更に好ましくは、水素原子、「ハロゲン原子」、上記定義の「C_{1-4}アルキル基」及び上記定義の「－SR^{a1}」であり、更に好ましくは水素原子である。

R^1として好ましくは、上記定義の「グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い C_{3-10}炭素環基」、上記定義の「グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基」、上記定義の「－OR^{a4}」（ここで、具体的に好ましくは、メトキシ基である。）、上記定義の「－$NR^{a4}R^{a5}$」（ここで、具体的に好ましくは、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基及びジメチルアミノ基である。）、上記定義の「－$NR^{a4}COR^{a6}$」（ここで、具体的に好ましくは、アセチルアミノ基である。）、上記定義の「－$NR^{a4}SO_2R^{a6}$」（ここで、具体的に好ましくは、メチルスルホニルアミノ基及びＮ－メチル－

Ｎ－（メチルスルホニル）アミノ基である。）、上記定義の「－ＮＲ^{a5}ＣＯＯＲ^{a6}」（ここで、具体的に好ましくは、メトキシカルボニルアミノ基である。）及び上記定義の「ハロゲン原子及びグループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基」であり、更に好ましくは、上記定義の「グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基」及び「ハロゲン原子及びグループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基」であり、更に好ましくは上記定義の「ハロゲン原子及びグループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基」である。

Ｒ^{2}として好ましくは、水素原子である。

Ｒ^{31}として好ましくは、水素原子、シアノ基、上記定義の「ハロゲン原子」、ヒドロキシ基及び上記定義の「C_{1-4} アルコキシ基」であり、更に好ましくは水素原子、シアノ基、上記定義の「ハロゲン原子」及び上記定義の「C_{1-4} アルコキシ基」であり、更に好ましくは、水素原子、シアノ基、及び上記定義の「C_{1-4} アルコキシ基」であり、特に好ましくは、水素原子である。

Ｒ^{32}として好ましくは、水素原子、シアノ基、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基」、上記定義の「ハロゲン原子及びグループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基」、上記定義の「－ＯＲ^{a7}」、上記定義の「－ＳＲ^{a7}」、上記定義の「－ＮＲ^{a7}Ｒ^{a8}」、上記定義の「－ＣＯＯＲ^{a10}」及び上記定義の「－Ｎ＝ＣＨ－ＮＲ^{a10}Ｒ^{a11}」であり、更に好ましくは、水素原子、上記定義の「－ＯＲ^{a7}」、上記定義の「－ＳＲ^{a7}」又は上記定義の「－ＮＲ^{a7}Ｒ^{a8}」であり、更に好ましくは、水素原子又は上記定義の「－ＯＲ^{a7}」であり、特に好ましくは、「－ＯＲ^{a7}」である。

Ｒ^{33}として好ましくは、水素原子、上記定義の「ハロゲン原子およびグループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基」、上記定義の「－ＯＲ^{a7}」及び上記定義の「－ＮＲ^{a7}Ｒ^{a8}」であり、更に好ましくは、水素原子、上記定義の「－ＯＲ^{a7}」又は上記定義の「－ＮＲ^{a7}Ｒ^{a8}」であり、更に好ましくは、水素原子又は上記定義の「－ＯＲ^{a7}」であり、特に好ましくは、水素原子

である。

R^{32}とR^{33}は、いずれか一方が水素原子、他方が上記定義の「－ＯＲ^{a7}」である場合が好ましい。

R^{31}が水素原子であって、R^{32}或いはR^{33}が水素原子以外である場合が好ましい。

また、「製薬上許容されるその塩」とは、上記一般式［Ｉ］及び［II］で示される化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸；又はシュウ酸、マロン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メチルスルホン酸、ベンジルスルホン酸等の有機酸；又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アンモニウム等の無機塩基；又はメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、グアニジン、コリン、シンコニン等の有機塩基；又はリジン、アルギニン、アラニン等のアミノ酸と反応させることにより得ることができる。なお、本発明においては各化合物の含水物或るいは水和物及び溶媒和物も包含される。

また、上記一般式［Ｉ］及び［II］で示される化合物においては、種々の異性体が存在する。例えば、幾何異性体としてＥ体及びＺ体が存在し、また、不斉炭素原子が存在する場合は、これらに基づく立体異性体としての鏡像異性体及びジアステレオマーが存在し、互変異性体が存在し得る。従って、本発明の範囲にはこれらすべての異性体及びそれらの混合物が包含される。本発明化合物においては、種々の異性体、副産物、代謝物、プロドラッグから単離・精製されたものが好ましく、純度が９０％以上のものが好ましく、９５％以上のものが更に好ましい。

なお、本発明においては各化合物のプロドラッグ及び代謝物も包含される。

「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に復元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。

プロドラッグは、例えば、経口投与における吸収改善のため、或いは、標的部位へのターゲティングのために利用される。

修飾部位としては本発明化合物中の水酸基、カルボキシル基、アミノ基、チオー

ル基などの反応性の高い官能基が挙げられる。

水酸基の修飾基として具体的には、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、４－メチルベンゾイル基、ジメチルカルバモイル基、スルホ基等が挙げられる。カルボキシル基の修飾基として具体的には、エチル基、ピバロイルオキシメチル基、１－（アセチルオキシ）エチル基、１－（エトキシカルボニルオキシ）エチル基、１－（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル基、カルボキシルメチル基、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル基、フェニル基、ｏ－トリル基等が挙げられる。アミノ基の修飾基として具体的には、ヘキシルカルバモイル基、３－メチルチオ－１－（アセチルアミノ）プロピルカルボニル基、１－スルホ－１－（３－エトキシ－４－ヒドロキシフェニル）メチル基、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキール－４－イル）メチル基等が挙げられる。

本発明化合物は、抗ＨＩＶ剤、インテグラーゼ阻害剤、抗ウイルス剤等として、哺乳動物（ヒト、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル等）に投与することができる。

本発明化合物を医薬製剤として用いる場合、通常それ自体公知の製薬上許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコール等のアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、全身的或いは局所的に、経口若しくは非経口で投与することができる。

投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法等により異なるが、通常、成人ひとり当たり、１回に０．０１ｍｇ乃至１ｇの範囲で、１日１回乃至数回が、経口或いは静脈注射等の注射剤の形等で投与される。

抗ＨＩＶ剤は、一般に、一時的なウイルス増殖の抑制のみでなく、再びウイルス

が増殖しない様にその効果を持続させることが必要である。従って、長期投与が必要とされ、また、夜間等の長時間に渡り効果を持続させるためには一回の投与量を多くせざるを得なくなる場合も多い。これらの長期・大量投与は、副作用が生じる危険性を増加させる。

従って、本発明の４－オキソキノリン化合物においては、好ましい態様の一つとして経口投与による吸収性が高いものが挙げられ、また、投与された化合物の血中濃度が長時間維持されるものが挙げられる。

「エイズの予防」とは、例えば検査等によりＨＩＶが検出された人であってエイズの症状が現われていない人に対し薬剤を投与すること、或いはエイズの治療後、その症状が改善された人であってＨＩＶが根絶されておらずエイズの再発が懸念される人に対し薬剤を投与すること、感染の危険性を危惧してＨＩＶ感染前に薬剤を投与することが挙げられる。

多剤併用療法に用いられる「他の抗ＨＩＶ剤」及び「他の抗ＨＩＶ活性物質」としては、抗ＨＩＶ抗体、ＨＩＶワクチン、インターフェロン等の免疫増強剤、ＨＩＶリボザイム、ＨＩＶアンチセンス薬、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ウイルスの認識する宿主細胞の結合レセプター（ＣＤ４、ＣＸＣＲ４、ＣＣＲ５等）とウイルスとの結合阻害剤等が挙げられる。

ＨＩＶ逆転写酵素阻害剤として具体的には、レトロビル(R)（ジドブジン）、エピビル(R)（ラミブジン）、ゼリット(R)（サニルブジン）、ヴァイデックス(R)（ジダノシン）、ハイビッド(R)（ザルシタビン）、ザイアジェン(R)（硫酸アバカビル）、ビラミューン(R)（ネビラピン）、ストックリン(R)（エファビレンツ）、レスクリプター(R)（メシル酸デラビルジン）、コンビビル(R)（ジドブジン＋ラミブジン）、Ｔｒｉｚｉｖｉｒ(R)（硫酸アバカビル＋ラミブジン＋ジドブジン）、また、Ｃｏａｃｔｉｎｏｎ(R)（エミビリン）、Ｐｈｏｓｐｈｏｎｏｖｉｒ(R)、Ｃｏｖｉｒａｃｉｌ(R)、ａｌｏｖｕｄｉｎｅ（3’－フルオロ－3’－デオキシチミジン）、Ｔｈｉｏｖｉｒ（チオホスホノぎ酸）、カプラビリン（５－[(３，５－ジクロロフェニル)チオ]－４－イソプロピル－１－(４－ピリジルメチル)イミダゾール－２－メタノール カルバミン酸）、Ｔｅｎｏｆｏｖｉｒ ｄｉｓｏｐｒｏｘｉｌフマル酸塩（(R)－[[２－(６－アミノ－9H－プ

リン－９－イル)－１－メチルエトキシ]メチル]ホスホン酸 ビス(イソプロポキシカルボニルオキシメチル)エステル フマル酸塩）、ＤＰＣ－０８３（(4S)－６－クロロ－４－［(1E)－シクロプロピルエテニル］－３，４－ジヒドロ－４－トリフルオロメチル－２(1H)－キナゾリノン）、ＤＰＣ－９６１((4S)－６－クロロ－４－(シクロプロピルエチニル)－３，４－ジヒドロ－４－(トリフルオロメチル)－２(1H)－キナゾリノン）、ＤＡＰＤ((－)－β－Ｄ－２，６－ジアミノプリン ジオキソラン）、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等が挙げられる。ここで、(R)は登録商標を示し（以下同様）、その他薬剤名称は一般名を示す。

また、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤として具体的には、クリキシバン(R)（硫酸インジナビルエタノール付加物）、サキナビル、インビラーゼ(R)（メシル酸サキナビル）、ノービア(R)（リトナビル）、ビラセプト(R)（メシル酸ネルフィナビル）、ロピナビル、プローゼ(R)（アンプレナビル）、カレトラ(R)（リトナビル＋ロピナビル）、また、ｍｏｚｅｎａｖｉｒ ｄｉｍｅｓｙｌａｔｅ（[4R－(4α,5α,6β)]－１，３―ビス[(３－アミノフェニル)メチル]ヘキサヒドロ－５，６－ジヒドロキシ－４，７－ビス(フェニルメチル)－2H－１，３－ジアゼピン－２－オン 二メタンスルホン酸塩）、ｔｉｐｒａｎａｖｉｒ（3'－[(1R)－１－[(6R)－５，６－ジヒドロ－４－ヒドロキシ－２－オキソ－６－フェニルエチル－６－プロピル－2H－ピラン－３－イル]プロピル]－５－(トリフルオロメチル)－２－ピリジンスルホン酸アミド）、ｌａｓｉｎａｖｉｒ（N－[５(S)－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ)－４(S)－ヒドロキシ－６－フェニル－２(R)－(２，３，４－トリメトキシベンジル)ヘキサノイル]－Ｌ－バリン ２－メトキシエチレンアミド）、ＫＮＩ―２７２((R)－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(2S,3S)－２

729
731

－ヒドロキシ－３－Ｎ－[(R)－２－Ｎ－(イソキノリン－５－イルオキシアセチル)アミノ－３－メチルチオプロパノイル]アミノ－４－フェニルブタノイル]－５，５－ジメチル－１，３－チアゾリジン－４－カルボキサミド）、ＧＷ－４３３９０８、ＴＭＣ－１２６、ＤＰＣ－６８１、ｂｕｃｋｍｉｎｓｔｅｒｆｕｌｌｅｒｅｎｅ、ＭＫ－９４４Ａ（ＭＫ９４４（Ｎ－(２(R)－ヒドロキシ－１(S)－インダニル)－２(R)－フェニルメチル－４(S)－ヒドロキシ－５－[４－(２－ベンゾ[ｂ]フラニルメチル)－２(S)－(ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル)ピペラジン－１－イル]ペンタナミド）＋硫酸インジナビル）、ＪＥ－２１４７（[2(S)－オキソ－４－フェニルメチル－３(S)－[(２－メチル－３－オキシ)フェニルカルボニルアミノ]－１－オキサブチル]－４－[(２－メチルフェニル)メチルアミノ]カルボニル－４(R)－５，５－ジメチル－１，３－チアゾール）、ＢＭＳ－２３２６３２（(3S, 8S, 9S, 12S)－３，１２－ビス(１，１－ジメチルエチル)－８－ヒドロキシ－４，１１－ジオキソ－９－(フェニルメチル)－６－[[４－(２－ピリジニル)フェニル]メチル]－２，５，６，１０，１３－ペンタアザテトラデカンジカルボン酸　ジメチルエステル）、ＤＭＰ－８５０（(4R, 5S, 6S, 7R)－１－(３－アミノ－1H－インダゾール－５－イルメチル)－４，７－ジベンジル－３－ブチル－５，６－ジヒドロキシペルヒドロ－１，３－ジアゼピン－２－オン）、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等が挙げられる。

また、ＨＩＶインテグラーゼ阻害剤として、Ｓ－１３６０、Ｌ－８７０８１０等、ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤或いはＤＮＡ合成阻害剤として、ホスカビル(R)、ＡＣＨ－１２６４４３（Ｌ－2’，3’－ジデヒドロ－ジデオキシ－５－フルオロシチジン）、エンテカビル（(1S, 3S, 4S)－９－[４－ヒドロキシ－３－(ヒドロキシメチル)－２－メチレンシクロペンチル]グアニン）、ｃａｌａｎｏｌｉｄｅ Ａ（[10R－(10α, 11β, 12α)]－１１，１２－ジヒドロ－１２－ヒドロキシ－６，６，１０，１１－テトラメチル－４－プロピル－2H, 6H, 10H－ベンゾ[１，２－ｂ：３，４－ｂ’：５，６－ｂ’’]トリピラン－２－オン）、ｃａｌａｎｏｌｉｄｅ Ｂ、ＮＳＣ

127

730
732

－６７４４４７（１，１’－アゾビスホルムアミド）、Ｉｓｃａｄｏｒ（ｖｉｓｃｕｍ ａｌｕｂｍ 抽出物）、Ｒｕｂｉｔｅｃａｎ等、ＨＩＶアンチセンス薬として、ＨＧＴＶ－４３、ＧＥＭ－９２等、抗ＨＩＶ抗体或いはその他の抗体として、ＮＭ－０１、ＰＲＯ－３６７、ＫＤ－２４７、Ｃｙｔｏｌｉｎ(Ｒ)、ＴＮＸ－３５５（ＣＤ４抗体）、ＡＧＴ－１、ＰＲＯ－１４０（ＣＣＲ５抗体）、Ａｎｔｉ－ＣＴＬＡ－４ ＭＡｂ等、ＨＩＶワクチン或いはその他のワクチンとして、ＡＬＶＡＣ(Ｒ)、ＡＩＤＳＶＡＸ(Ｒ)、Ｒｅｍｕｎｅ(Ｒ)、ＨＩＶ ｇｐ４１ ワクチン、ＨＩＶ ｇｐ１２０ ワクチン、ＨＩＶ ｇｐ１４０ ワクチン、ＨＩＶ ｇｐ１６０ ワクチン、ＨＩＶ ｐ１７ ワクチン、ＨＩＶ ｐ２４ ワクチン、ＨＩＶ ｐ５５ ワクチン、ＡｌｐｈａＶａｘ Ｖｅｃｔｏｒ Ｓｙｓｔｅｍ、ｃａｎａｒｙｐｏｘ ｇｐ１６０ ワクチン、ＡｎｔｉＴａｔ、ＭＶＡ－Ｆ６ Ｎｅｆワクチン、ＨＩＶ ｒｅｖ ワクチン、Ｃ４－Ｖ３ペプチド、ｐ２２４９ｆ、ＶＩＲ－２０１、ＨＧＰ－３０Ｗ、ＴＢＣ－３Ｂ、ＰＡＲＴＩＣＬＥ－３Ｂ等、Ａｎｔｉｆｅｒｏｎ（インターフェロン－α ワクチン）等、インターフェロン或いはインターフェロンアゴニストとして、スミフェロン(Ｒ)、ＭｕｌｔｉＦｅｒｏｎ(Ｒ)、インターフェロン－τ、Ｒｅｔｉｃｕｌｏｓｅ、ヒト白血球インターフェロンα等、ＣＣＲ５アンタゴニストとしてＳＣＨ－３５１１２５等、ＨＩＶｐ２４に作用する薬剤として、ＧＰＧ－ＮＨ２（グリシル－プロリル－グリシンアミド）等、ＨＩＶ融合阻害剤として、ＦＰ－２１３９９（１，４－ビス[３－[(２，４－ジクロロフェニル）カルボニルアミノ]－２－オキソ－５，８－ジナトリウムスルホニル]ナフチル－２，５－ジメトキシフェニル－１，４－ジヒドラゾン）、Ｔ－１２４９、Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｐｏｌｙｍｅｒｉｃ Ｃｏｎｓｔｒｕｃｔｉｏｎ Ｎｏ３、ｐｅｎｔａｆｕｓｉｄｅ、ＦＰ－２１３９９、ＰＲＯ－５４２、Ｅｎｆｕｖｉｒｔｉｄｅ等、ＩＬ－２アゴニスト或いはアンタゴニストとして、インターロイキン－２、イムネース(Ｒ)、Ｐｒｏｌｅｕｋｉｎ(Ｒ)、Ｍｕｌｔｉｋｉｎｅ(Ｒ)、Ｏｎｔａｋ(Ｒ)等、ＴＮＦ－α アンタゴニストとして、Ｔｈａｌｏｍｉｄ(Ｒ)（サリドマイド）、レミケード(Ｒ)（インフリキシマブ）、硫酸化カードラン等、α－グルコシダーゼ阻害剤として、Ｂｕｃａｓｔ(Ｒ)等、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤として、ペルデシン（２－アミノ－４－オキソ－3H,5H－７－[(３－ピリジル)メ

138

チル]ピロロ[3,2－d]ピリミジン）等、アポトーシスアゴニスト或いは阻害剤として、アーキン Z(R)、Panavir(R)、Coenzyme Q10（2－デカ(3－メチル－2－ブテニレン)－5，6－ジメトキシ－3－メチル－p－ベンゾキノン）等、コリンエステラーゼ阻害剤として、Cognex(R)等、免疫調節薬として、Imunox(R)、Prokine(R)、Met－enkephalin（6－de－L－アルギニン－7－de－L－アルギニン－8－de－L－バリンアミドーアドレノルフィン）、WF－10（テトラクロロデカオキシドの10倍希釈液）、Perthon、PRO－542、SCH－D、UK－427857、AMD－070、AK－602等が挙げられる。

その他、ノイロトロピン(R)、ライダコール(R)、アンサー20(R)、Ampligen(R)、Anticort(R)、Inactivin(R)等、PRO－2000、Rev M10遺伝子、HIV特異的細胞障害性T細胞（CTL免疫治療、ACTGプロトコール080治療、CD4－ζ 遺伝子治療）、SCA結合蛋白、RBC－CD4複合体、Motexafin gadolinium、GEM－92、CNI－1493、(±)－FTC、Ushercell、D2S、BufferGel（R）、VivaGel（R）、Glyminox vaginal gel、ラウリル硫酸ナトリウム、2F5、2F5/2G12、VRX－496、Ad5gag2、BG－777、IGIV－C、BILR－255等が挙げられる。

本発明化合物との多剤併用療法に用いられる「他の抗HIV剤」及び「他の抗HIV活性物質」として好ましくは、逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤である。2剤若しくは3剤、或いはそれ以上の薬剤を併用することができるが、この時、作用メカニズムの異なる薬剤の組合せは好ましい態様の一つである。また、副作用の重複しない薬剤の選択が好ましい。

具体的な薬剤の組合せとしては、エファビレンツ、テノフォビル、エムトリシタビン、インジナビル、ネルフィナビル、アタザナビル、リトナビル＋インジナビル、リトナビル＋ロピナビル、リトナビル＋サキナビル、ジダノシン＋ラミブジン、ジドブジン＋ジダノシン、スタブジン＋ジダノシン、ジドブジン＋ラミブジン、スタブジン＋ラミブジン、エムトリーバからなる群と本発明の4－オキソキノリン化合

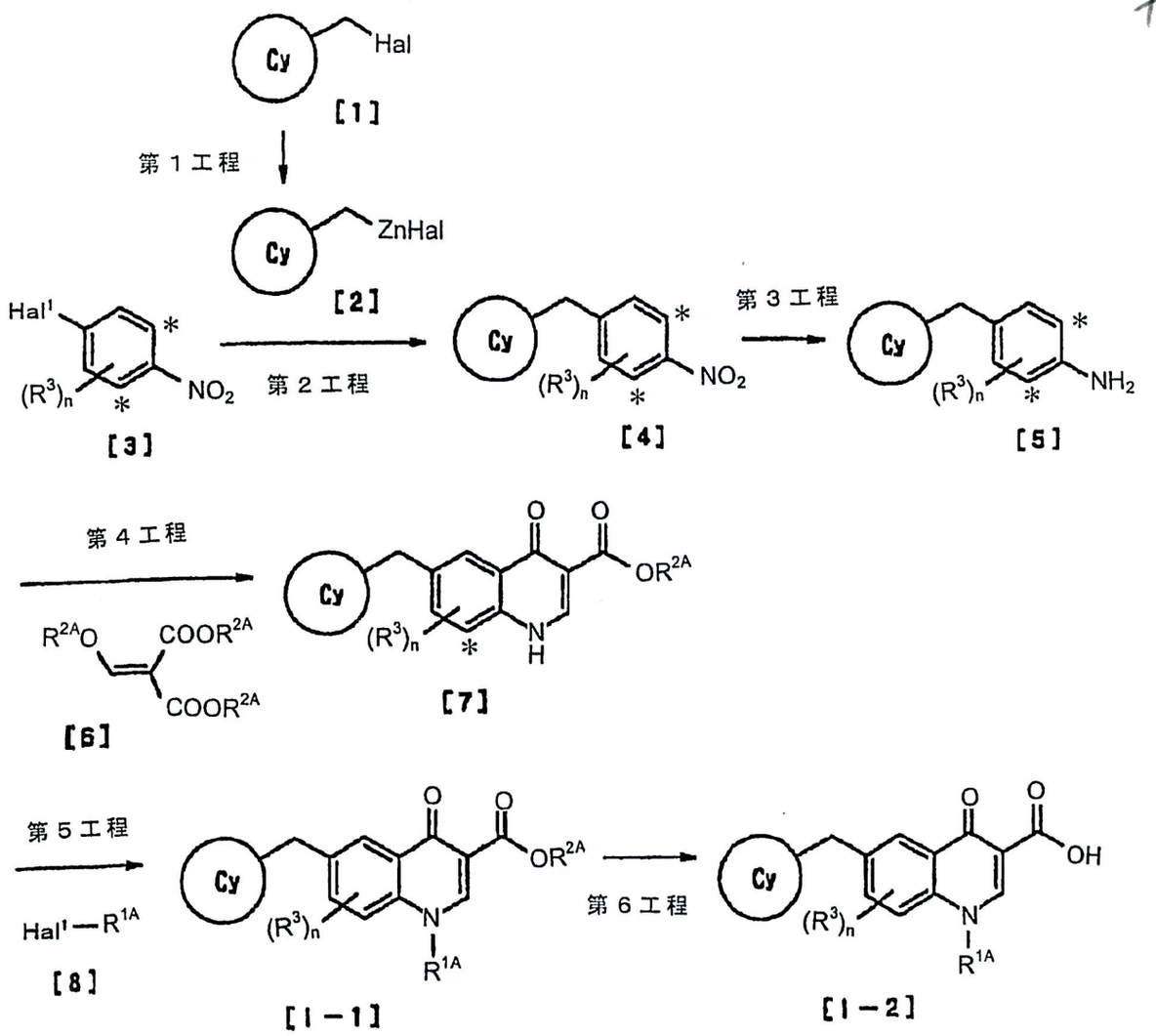
物［Ｉ］の組み合わせが挙げられる（Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. August 13, 2001）。特に好ましくは、エファビレンツ、インジナビル、ネルフィナビル、テノフォビル、エムトリシタビン、ジドブジン、ラミブジンとの組み合わせによる２剤併用、及び、ジドブジン＋ラミブジン、テノフォビル＋ラミブジン、テノフォビル＋ジドブジン、テノフォビル＋エファビレンツ、テノフォビル＋ネルフィナビル、テノフォビル＋インジナビル、テノフォビル＋エムトリシタビン、エムトリシタビン＋ラミブジン、エムトリシタビン＋ジドブジン、エムトリシタビン＋エファビレンツ、エムトリシタビン＋ネルフィナビル、エムトリシタビン＋インジナビル、ネルフィナビル＋ラミブジン、ネルフィナビル＋ジドブジン、ネルフィナビル＋エファビレンツ、ネルフィナビル＋インジナビル、エファビレンツ＋ラミブジン、エファビレンツ＋ジドブジン、エファビレンツ＋インジナビルとの組み合わせによる３剤併用である。

次に、本発明の実施に用いる化合物の製造方法の一例を説明する。しかしながら、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

本製法に記載はなくとも、必要に応じて官能基に保護基を導入し、後工程で脱保護を行う、官能基を前駆体として各工程に処し、しかるべき段階で所望の官能基に変換する、各製法及び工程の順序を入れ替えるなどの工夫により効率よい製造を実施すればよい。

また、各工程において、反応後の処理は通常行われる方法で行えばよく、単離精製は、必要に応じて、結晶化、再結晶化、蒸留、分液、シリカゲルクロマトグラフィー、分取ＨＰＬＣ等の慣用される方法を適宜選択し、また組み合わせて行えばよい。

製法１－１



（式中、Ｈａｌは塩素原子及び臭素原子等のハロゲン原子であり、Ｈａｌ¹は臭素原子及びヨウ素原子等のハロゲン原子であり、R^{1A}は上記定義の「ハロゲン原子及びグループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基」である。R^{2A}は上記定義の「C_{1-4}アルキル基」であり、ここでメチル基及びエチル基が好ましく、化合物［６］において、各R^{2A}は異なっていてもよいが、同一であることが好ましい。$(R^3)_n$は、R^{31}、R^{32}、R^{33}の何れかの置換基であって、それぞれ同一又は異なっていてもよく、ｎは１乃至３の整数であり、ここで、置換基R^3は＊位置の両方同時には置換しない。その他の記号は前述の通りである。）

第１工程

アルゴン又は窒素気流下、溶媒中、加熱下、亜鉛末と１，２－ジブロモエタンを反応させた後、トリメチルシリルクロリドを加え反応させる。次いで、反応液に化合物［１］溶液を加え反応させることにより、化合物［２］を得ることができる。

溶媒として好ましくは、１，４－ジオキサン、ジエチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒等が挙げられる。

第２工程

化合物［２］を溶媒中、触媒の存在下、必要に応じてトリフェニルホスフィン、トリ（２－フリル）ホスフィン等の配位子の存在下、アルゴン又は窒素気流下、冷却乃至加熱下で化合物［３］と反応させることにより化合物［４］を得ることができる。

触媒としては、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（ベンゾニトリル）パラジウム、ジクロロエチレンジアミンパラジウム、酢酸パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等のパラジウム触媒、ニッケル触媒等が挙げられる。

溶媒として好ましくは、１，４－ジオキサン、ジエチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒等が挙げられる。

第３工程

化合物［４］を、中性又はアルカリ性で亜鉛又は鉄；鉄と酸；スズ又は塩化スズ（II）と濃塩酸；硫化アルカリ；アルカリ性ハイドロサルファイト等により還元する、水素雰囲気下、接触還元を行う等の常法により還元することにより化合物［５］を得ることができる。

例えば、化合物［４］に、冷却下、酢酸及び亜鉛末を加え、室温で反応させることにより化合物［５］を得ることができる。又は、ＴＨＦ及びメタノールの混合溶媒中、水素雰囲気下、化合物［４］の溶液にパラジウム－炭素を加え、室温で反応させることにより化合物［５］を得ることができる。

第４工程

化合物［５］を溶媒中、加熱下、化合物［６］と反応させる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；１，４－ジオキサン、ジエチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

次いで、溶媒を留去後、残渣をジフェニルエーテル、ジフェニルエーテルとジフェニルとの混合物、例えばＤｏｗｔｈｅｒｍ　Ａ（商標登録名，Ｆｌｕｋａ）等の溶媒中、加熱下で反応させることにより化合物［７］を得ることができる。

第５工程

化合物［７］を、溶媒中、塩基の存在下、化合物［８］と反応させることにより、化合物［Ｉ－１］を得ることができる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

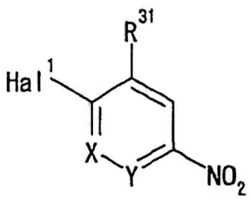
溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；１，４－ジオキサン、ジエチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

第６工程

化合物［Ｉ－１］を溶媒中、室温乃至加熱下、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基性条件下、或は、塩酸、硫酸等の酸性条件下で加水分解することにより化合物［Ｉ－２］を得ることができる。

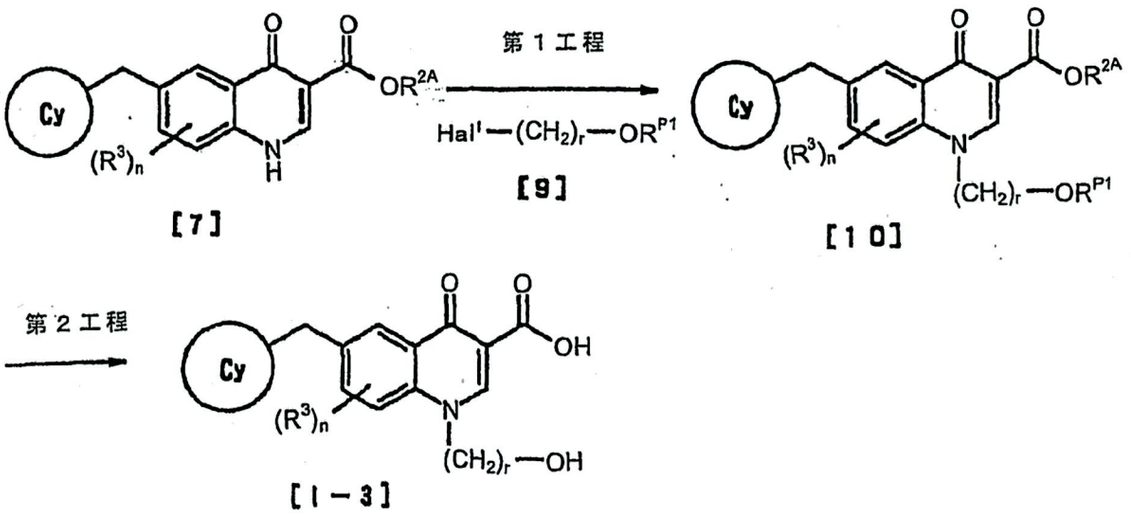
溶媒としては、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；１，４－ジオキサン、ジエチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；水若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

化合物［３］に換えて



で表される化合物［２０］を用いて、製法１－１と同様な反応を行うことにより化合物［Ｉ］を得ることができる。

製法１－２　水酸基の保護基を導入した化合物［９］を用いた製法例。



［７］　［９］　［１０］　［Ｉ－３］

（式中、ｒは１乃至６の整数であり、R^{P1}は水酸基の保護基であり、その他の記号は前述の通りである。）

第１工程

製法１－１と同様にして得られる化合物［７］と化合物［９］を、製法 1−1 の工程５と同様にして反応させることにより、化合物［１０］を得ることができる。

第２工程

化合物［１０］を常法により脱保護することにより、化合物［Ｉ－３］を得ることができる。

水酸基の保護基としては、アセチル基、メチルオキシカルボニル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、トリメチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基等が挙げられる。

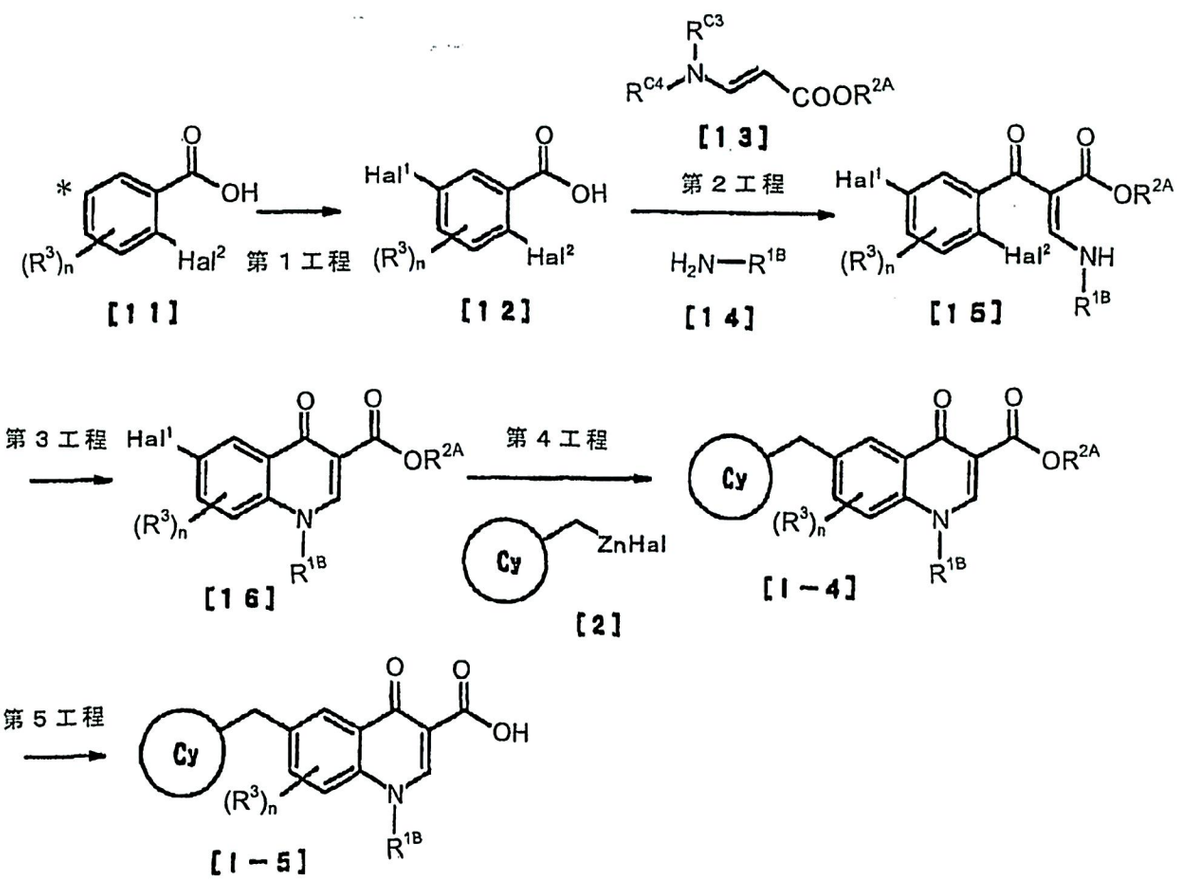
例えば、R^{P1}がアセチル基又はメチルオキシカルボニル基の場合、水酸化ナトリ

737
739

ウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下、加熱下、反応させることで脱保護することができる。濃塩酸を加え加熱する、濃アンモニア中加熱する等の処理を施してもよい。

例えば、R^{P1}がｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基の場合、室温下、ＴＨＦ中、テトラブチルアンモニウムフルオライドで処理をする、又は、ＴＨＦ中、水酸化ナトリウムの存在下、加熱処理する、或るいは室温乃至加温下、酢酸－水－ＴＨＦで処理をする等の方法を用い脱保護すればよい。本工程では、R^{P1}の脱保護とR^{2A}の加水分解を２段階に分けることもできる。

製法２－１



（式中、Ｈａｌ^{2}はハロゲン原子であり、好ましくはフッ素原子又は塩素原子であり、R^{C3}及びR^{C4}は、それぞれ同一若しくは異なって、メチル基、エチル基等の低級アルキル基であり、R^{1B}は、上記定義の「ハロゲン原子及びグループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基」、上記定義の「グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良いC_{3-10}炭素

145

338
740

環基」、上記定義の「グループＡから選ばれる１乃至５個の置換基により置換されても良い複素環基」又は上記定義の「－ＯＲ^{a4}」であり、その他の記号は前述の通りであり、ここで、置換基Ｒ^{3}は＊位置には置換しない。）

第１工程

ここで、Ｈａｌ^{1}は臭素或いはヨウ素であることが好ましく、常法のハロゲン化によって化合物［１２］を得ることができる。

例えば、化合物［１１］を、室温乃至加熱下、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、濃硫酸、ＤＭＦ等の溶媒中、Ｎ－ブロモスクシンイミド、Ｎ－ヨードスクシンイミド等のハロゲン化剤と反応させることにより化合物［１２］を得ることができる。

第２工程

化合物［１２］を、トルエン、キシレン等の炭化水素系；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル等の溶媒中、加熱下、塩化オキサリル、塩化チオニル等のハロゲン化剤を加え反応させること等の常法により酸ハライドを得る。

ここで、例えば、ハロゲン化剤として塩化チオニルを用いる場合、触媒量のＤＭＦを加えても良い。

次いで、溶媒中、室温乃至加熱下、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、ピリジン等の塩基の存在下、化合物［１３］を加え反応させ、次いで、室温乃至加熱下、化合物［１４］と反応させることにより化合物［１５］を得ることができる。

溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；１，４－ジオキサン、ジエチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル等の極性溶媒；酢酸エチル若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

第３工程

化合物［１５］を、溶媒中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、水素化ナトリ

146

ウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、反応させることにより化合物［１６］を得ることができる。

また、好ましい製法のひとつとして、化合物［１５］を、溶媒中、１，８－ジアザシクロ［５．４．０］－７－ウンデセンの存在下、室温から加温下で反応させることにより化合物［１６］を得ることもできる。

溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；１，４－ジオキサン、ジエチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

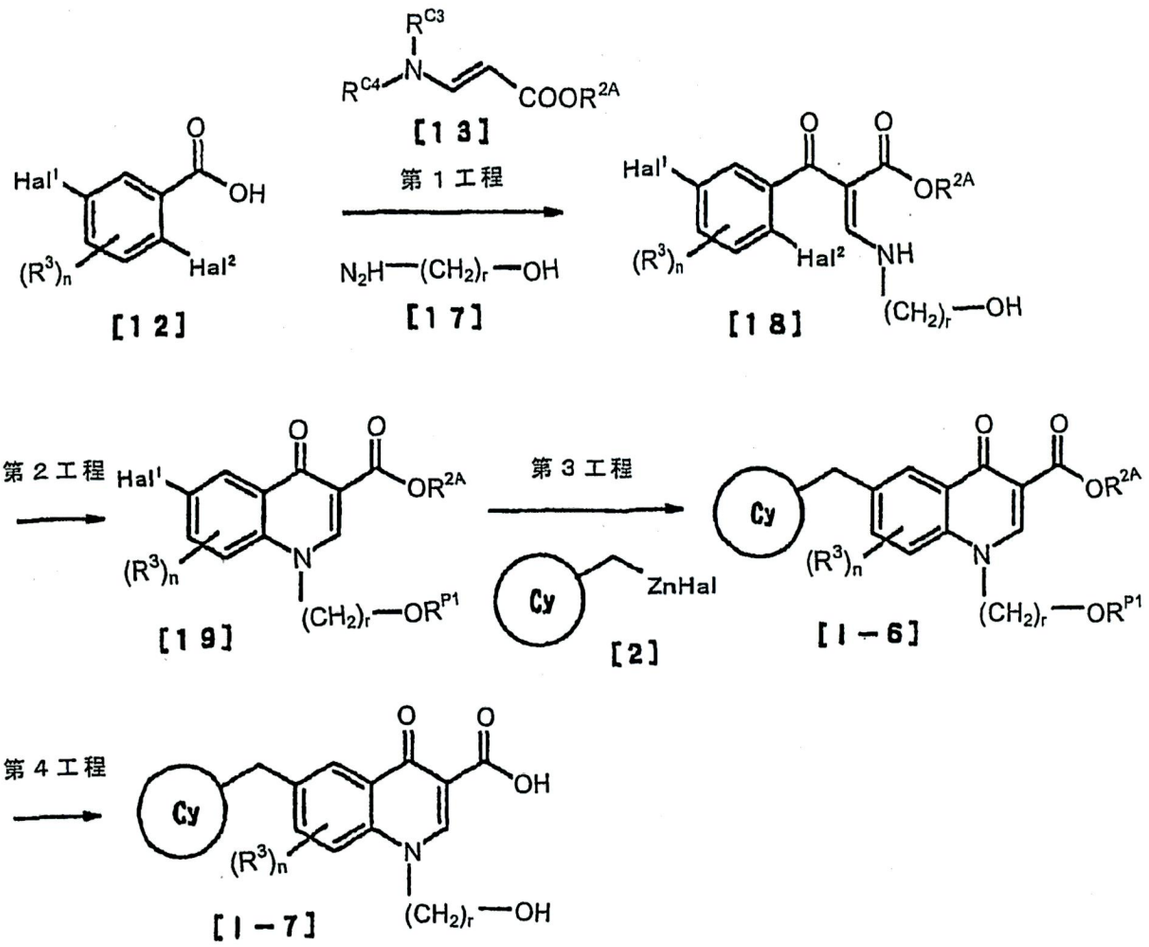
第４工程

化合物［１６］を、製法１－１の第２工程と同様にして、化合物［２］と反応させることにより化合物［Ｉ－４］を得ることができる。

第５工程

化合物［Ｉ－４］を、製法１－１の第６工程と同様にして、加水分解させることにより化合物［Ｉ－５］を得ることができる。

製法２－２　水酸基の保護基の導入・脱保護工程を含む製法例。



（式中、各記号は前述の通りである。）

第１工程

製法２－１の第１工程と同様にして得られる化合物［１２］を、製法２－１の第２工程と同様にして、化合物［１３］及び化合物［１７］と反応させることにより化合物［１８］を得ることができる。

第２工程

常法によって化合物［１８］の水酸基に保護基を導入し、次いで製法２－１の第３工程と同様にして環化することにより化合物［１９］を得ることができる。

また、化合物［１８］を製法２－１の第３工程と同様にして環化し、次いで常法によって水酸基に保護基を導入することにより化合物［１９］を得ることもできる。

例えば、R^{P1}がｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基の場合、化合物［１８］をＤＭＦ又はトルエン溶媒中、イミダゾール及びｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロ

リドを室温で反応させればよい。

また、R^{P1}がメトキシカルボニル基の場合、化合物［１８］をクロロホルム溶媒中、冷却乃至室温で、ピリジン、クロロ炭酸メチルと反応させればよい。

化合物［１７］に換えて、$NH_2-R^{1A'}$（ここで$R^{1A'}$は、少なくとも１つの水酸基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基である。）であっても同様な製法を用いることができる。

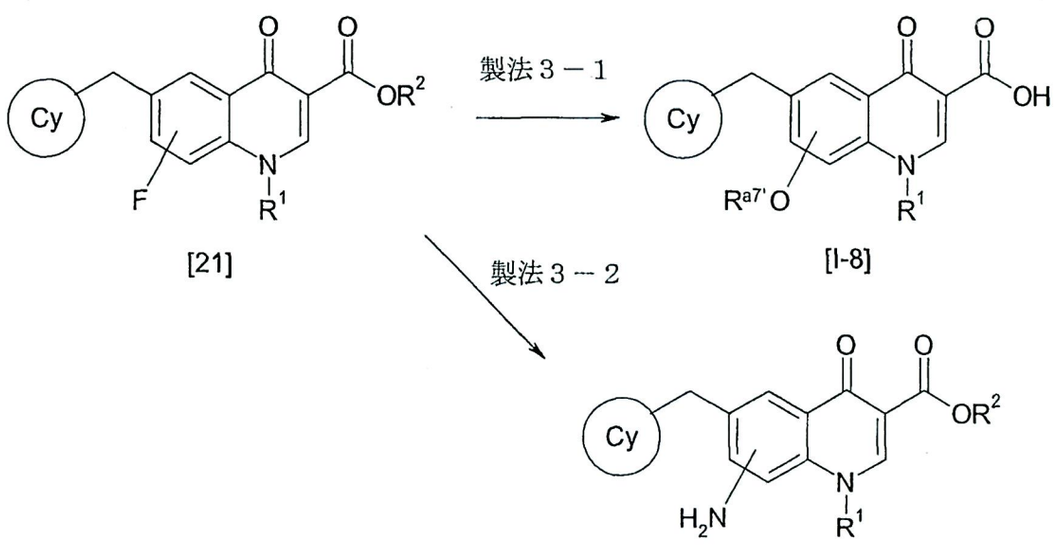
第３工程

化合物［１９］を、製法１－１の第２工程と同様にして、化合物［２］と反応させることにより化合物［Ｉ－６］を得ることができる。

第４工程

化合物［Ｉ－６］を、製法１－２の第２工程と同様にして、加水分解させることにより化合物［Ｉ－７］を得ることができる。本工程では、R^{P1}の脱保護とR^{2A}の加水分解を２段階に分けることもできる。

製法３



（式中、$R^{a7'}$は、ハロゲン原子及びグループＢから選ばれる１乃至３個の置換基により置換されても良いC_{1-10}アルキル基であり、その他の記号は前述の通りである。）

４－オキソキノリン上のフッ素原子を、常法の求核剤との反応により、$-OR^{a7}$、$-SR^{a7}$、$-NR^{a7}R^{a8}$に変換することができる。またそれらを、常法によ

り、更に－$NR^{a7}COR^{a9}$、－N＝CH－$NR^{a10}R^{a11}$に変換することもできる。

本製法は、４－オキソキノリン上の７位の位置に置換基を導入するのに適している。

製法３－１

化合物［２１］に、常法でアルコキシ基を導入することにより化合物［Ｉ－８］を得ることができる。

例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール溶媒中、加熱下で金属アルコキシドと反応させ、次いで、加水分解により化合物［Ｉ－８］を得ることができる。

所望のアルコキシ基に対応する溶媒と金属アルコキシドを選択すればよく、メトキシ基の場合、メタノール溶媒中でナトリウムメトキシド又はカリウムメトキシド、エトキシ基の場合、エタノール溶媒中でナトリウムエトキシド又はカリウムエトキシドを反応させればよい。

製法３－２

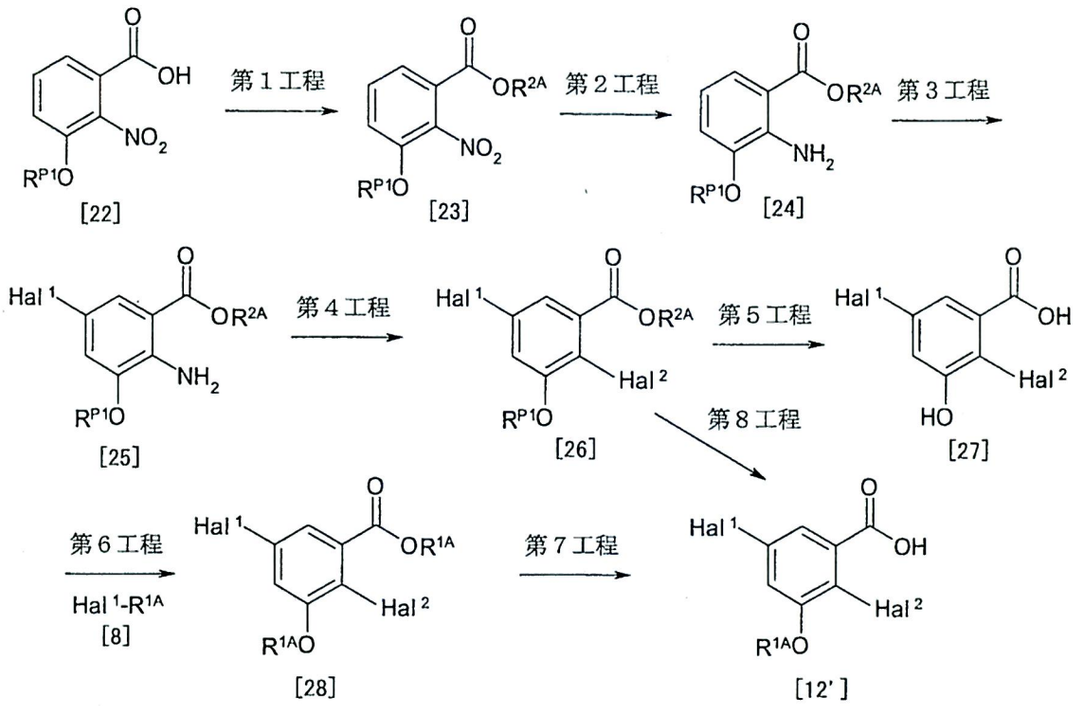
化合物［２１］を、常法でアミノ化することにより化合物［Ｉ－９］を得ることができる。

例えば、ＴＨＦ、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、ピリジン等の不活性有機溶媒中、加熱下、アミンと反応させることにより化合物［Ｉ－９］を得ることができる。

また、ＤＭＦ中、マイクロ波照射で、アミンと反応させることにより化合物［Ｉ－９］を得ることもできる。

製法４

中間体化合物［１２］の製法例を挙げる。



（式中、各記号は前述の通りである。）

第１工程

化合物［２２］のカルボン酸に、常法で保護基を導入することにより化合物［２３］を得ることができる。

例えばエステル化の場合、ＤＭＦ、ＴＨＦ、トルエン等の溶媒中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、ヨウ化メチル等のアルキル化剤と反応させることにより化合物［２３］を得ることができる。

第２工程

化合物［２３］を、製法１－１の第３工程と同様にして、常法で還元することにより化合物［２４］を得ることができる。

第３工程

化合物［２４］を、製法２－１の第１工程と同様にして、常法でハロゲン化することにより化合物［２５］を得ることができる。

第４工程

化合物［２５］を、水、或いは、ＴＨＦ、ジオキサン、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、ピリジン等の不活性有機溶媒中、

冷却乃至室温で、亜硝酸ナトリウム及び、塩酸又は硫酸によりジアゾ化し、次いで、冷却乃至加熱下、塩化銅等のハロゲン化第一銅及び濃塩酸によりハロゲン化することで化合物［２６］を得ることができる。ここでHal^2は、塩素原子が好ましい。

第５工程

化合物［２６］の水酸基を常法により脱保護することにより、化合物［２７］を得ることができる。

例えば、R^{P1}がメチル基の時、ジクロロメタン中、冷却下、三臭化ホウ素を用い反応させることにより化合物［２７］を得ることができる。

第６工程

化合物［２７］を、溶媒中、塩基の存在下、化合物［８］と反応させることにより化合物［２８］を得ることができる。

化合物［８］として、例えば、ヨウ化エチル等のアルキル化剤が挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

溶媒としては、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；１，４－ジオキサン、ジエチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；水若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

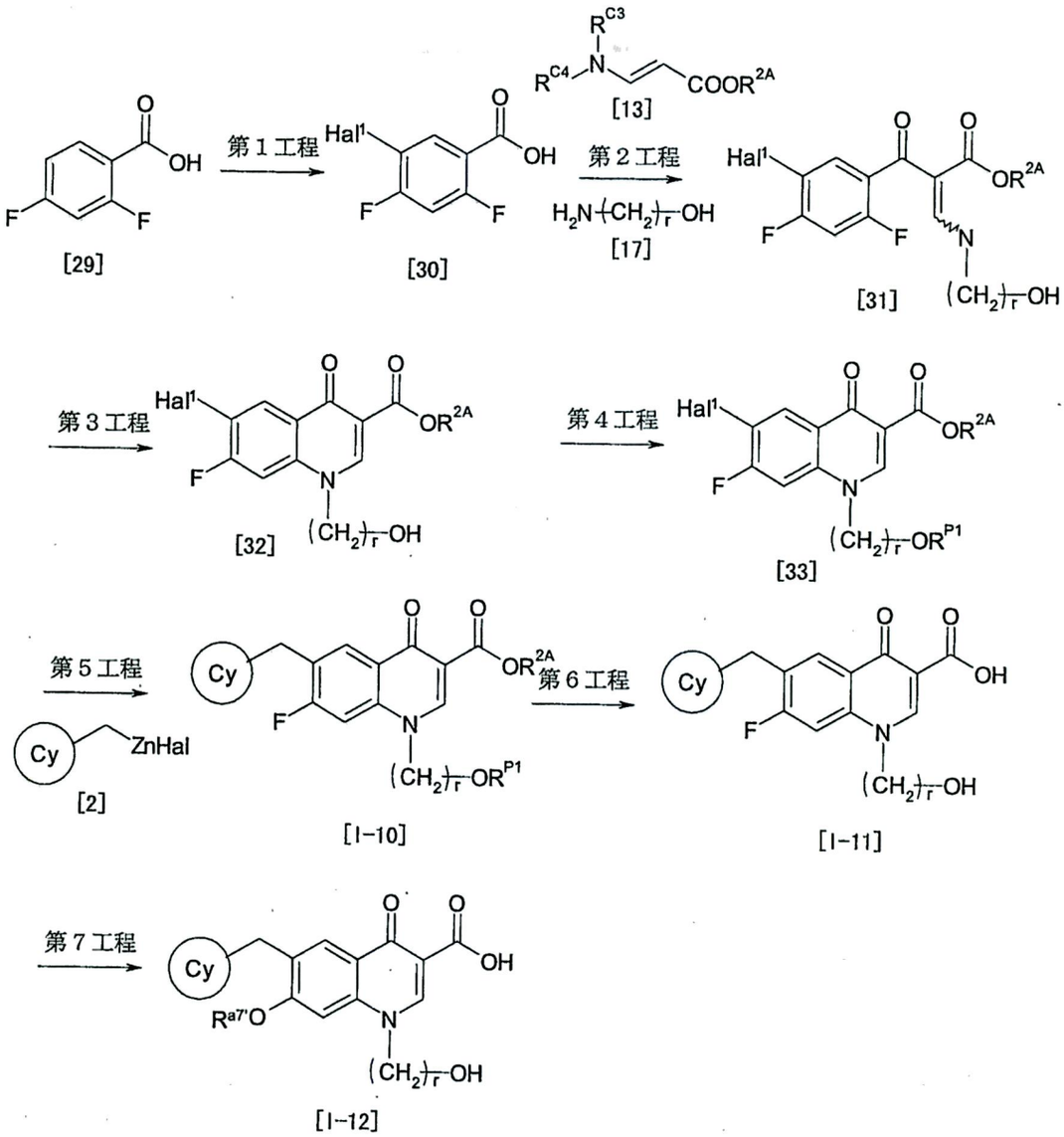
第７工程

化合物［２８］を、製法１－１の第 6 工程と同様にして、常法で加水分解することにより化合物［１２’］を得ることができる。

第８工程

化合物［２６］においてR^{P1}が所望の置換基であるとき、第７工程と同様にして化合物［１２’］を得ることができる。

製法５



（式中、各記号は前述の通りである。）

第１工程

化合物［２９］を、製法２－１の第１工程と同様にして、常法でハロゲン化することにより化合物［３０］を得ることができる。

第２工程

化合物［３０］を、製法２－１の第２工程と同様にして、化合物［１３］及び化合物［１７］と反応させることにより化合物［３１］を得ることができる。

第３工程

化合物［３１］を、製法２－１の第３工程と同様に反応させることにより化合物［３２］を得ることができる。

第４工程

化合物［３２］を、製法２－２の第２工程と同様に反応させることにより化合物［３３］を得ることができる。

第５工程

化合物［３３］を、製法１－１の第２工程と同様にして、化合物［２］と反応させることにより化合物［Ｉ－１０］を得ることができる。

第６工程

化合物［Ｉ－１０］を、製法１－２の第２工程と同様にして、加水分解させることにより化合物［Ｉ－１１］を得ることができる。

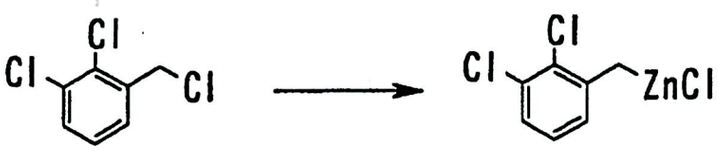
第７工程

化合物［Ｉ－１１］を、製法３－１と同様にして、常法でアルコキシ基を導入することにより化合物［Ｉ－１２］を得ることができる。

実施例

次に、本発明に係る一般式［Ｉ］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の製造方法を実施例によって具体的に説明する。しかしながら、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。

参考例１　塩化　２，３－ジクロロベンジル亜鉛のＴＨＦ溶液の調製

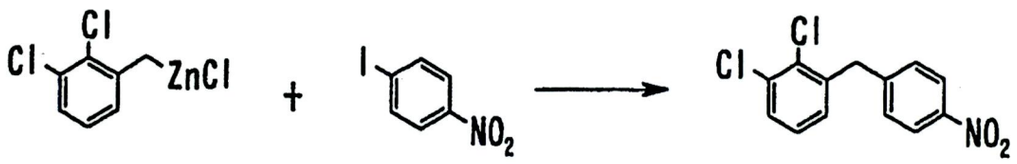


アルゴン気流下、亜鉛末（55.1g，843mmol）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ；56ml）の懸濁液に１，２－ジブロモエタン（1,2-Dibromoethane；2.9ml，33.8mmol）を加え５分間加熱還流した。続いて0℃でトリメチルシリルクロリド（Trimethylsilyl chloride；8.6ml，67.5mmol）を加え0℃で５分間撹拌した後、２，３－ジクロロベンジルクロライド（2,3-Dichlorobenzyl Chloride；82.4g，421.7mmol）のＴＨＦ（330ml）溶液を氷冷下滴下し、滴下終了後室温まで上げ、１時間撹拌し塩化　２，３－ジクロロベンジル亜鉛（2,3-Dichlorobenzylzinc Chloride）のＴＨＦ溶液を得た。

747
749

実施例１－１　６－（２，３－ジクロロベンジル）－１，４－ジヒドロ－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸の合成

第１工程　１，２－ジクロロ－３－（４－ニトロベンジル）ベンゼンの合成

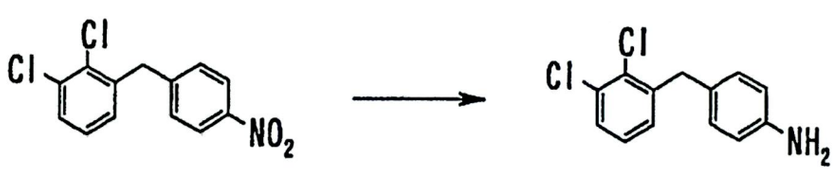


アルゴン気流下、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）(Bis(dibenzylideneacetone)Palladium(0), 3.2g, 5.6mmol)、トリ（２－フリル）ホスフィン(Tri(2-furyl)phosphine, 2.6g, 11.2mmol)をＴＨＦ(310ml)に溶解し、参考例１で得られた塩化　２，３－ジクロロベンジル亜鉛(421.7mmol)のＴＨＦ反応液を氷冷下カニュラーを通じて滴下し、続いて４－ヨードニトロベンゼン(4-Iodonitrobenzene; 70.0g, 281mmol)のＴＨＦ(700ml)溶液を滴下した。室温で２時間攪拌したのち、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えセライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残さに水を加え酢酸エチルで抽出し有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮しその途中で析出した固体をろ取した。ろ液を再び減圧濃縮しその途中で析出した固体をろ取した。ろ取した固体をあわせてn-ヘキサンで洗浄後減圧乾燥することにより、淡褐色固体の目的物(60.2g, 収率76%)を得た。

^{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

第２工程　４－（２，３－ジクロロベンジル）フェニルアミンの合成



第１工程で得られた１，２－ジクロロ－３－（４－ニトロベンジル）ベンゼン

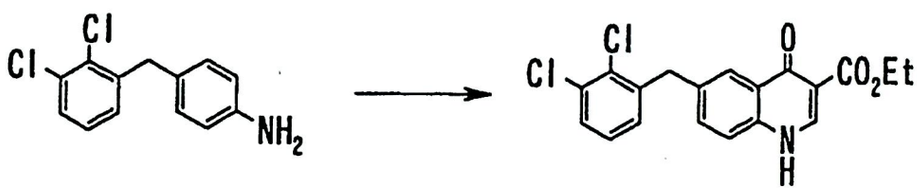
755

(25.0g, 88.6mmol) を酢酸 (400ml) に溶解し、0℃で亜鉛末 (70g, 1.1mol) を分割投入し室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過しエタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮しその途中で析出した固体をろ取した。ろ取した固体をジエチルエーテルで洗浄後、酢酸エチル (500ml) および水 (500ml) に溶解し、4N 水酸化ナトリウム水溶液を加え水層を中和した。有機層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出し、有機層をあわせて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮しその途中で析出した固体をろ取した。ろ取した固体を n-ヘキサンで洗浄後減圧乾燥することにより、淡褐色固体の目的物 (18.1g, 収率 81%) を得た。

^{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

第３工程　６－（２，３－ジクロロベンジル）－１，４－ジヒドロ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸エチルエステルの合成



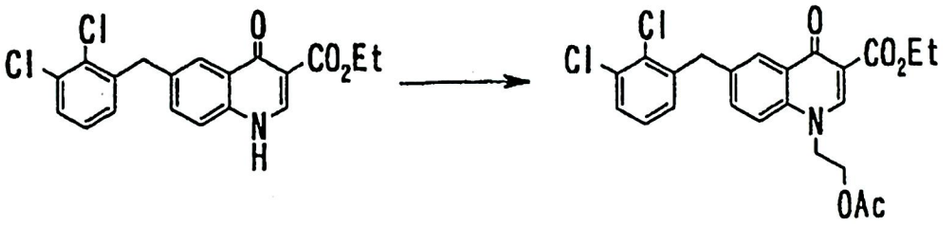
第２工程で得られた４－（２，３－ジクロロベンジル）フェニルアミン (10.0g, 39.7mmol) をトルエン (100ml) に溶解し、エトキシメチレンマロン酸ジエチルエステル (Diethyl Ethoxymethylenemalonate, 8.8ml, 43.7mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残さにジフェニルエーテル (Diphenyl Ether, 100ml) を加えて溶解し、250℃で 3 時間加熱攪拌した。放冷後反応液に n-ヘキサンを加え析出した固体をろ取し、クロロホルムで洗浄後減圧乾燥することにより淡黄色固体の目的物 (10.1g, 収率 68%) を得た。

^{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)

749
751

MS(ESI)： M+ 376

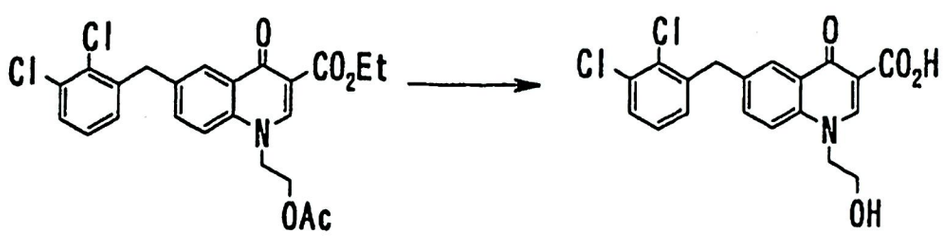
第４工程　１－（２－アセトキシエチル）－６－（２，３－ジクロロベンジル）－１，４－ジヒドロ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸エチルエステルの合成



第３工程で得られた６－（２，３－ジクロロベンジル）－１，４－ジヒドロ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸エチルエステル（400mg，1.1mmol）をジメチルホルムアミド(ＤＭＦ；8ml)に懸濁し、２－ブロモエチルアセテート（2-Bromoethyl Acetate；152μl，1.4mmol）および炭酸カリウム（440mg，3.2mmol）を加え、80℃で加熱撹拌した。途中、２－ブロモエチルアセテート（152μl，1.4mmol）を２回追加し80℃で全1.5時間加熱撹拌した。放冷後反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、析出した固体をろ取し、水で洗浄後減圧乾燥することにより白色固体の目的物（468mg，収率95%）を得た。

^{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）

第５工程　６－（２，３－ジクロロベンジル）－１，４－ジヒドロ－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸の合成



第４工程で得られた１－（２－アセトキシエチル）－６－（２，３－ジクロロベンジル）－１，４－ジヒドロ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸エチルエステ

157

750
752

ル（6.0g，13.0mmol）をエタノール（480ml）に懸濁し、4N 水酸化ナトリウム水溶液（84ml，21mmol）を加え 30 分間加熱還流した。放冷後、反応液を一部減圧濃縮し、塩酸を加え析出した固体をろ取し、水およびエタノールで洗浄後減圧乾燥することにより白色固体の目的物（4.5g，収率 85%）を得た。

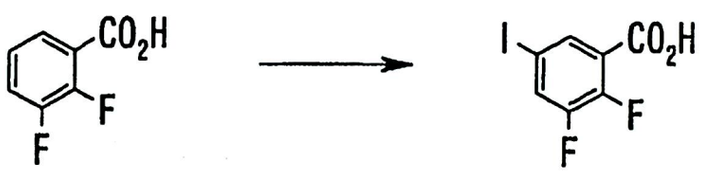
^{1}H NMR（DMSO-d_6 400MHz）（δ）ppm：3.75（2H，t，J=4.7Hz），4.36（2H，s），4.60（2H，t，J=4.8Hz），4.98（1H，brs），7.37-7.39（1H，m），7.45（1H，dd，J=1.4，7.6Hz），7.57（1H，dd，J=1.5，8.0Hz），7.81（1H，dd，J=2.1，8.9Hz），8.02（1H，d，J=8.8Hz），8.15（1H，d，J=1.8Hz），8.86（1H，s），15.18（1H，brs）

MS（ESI）：M+ 392

m.p.：247-249℃

実施例１－２　６－（２，３－ジクロロベンジル）－１，４－ジヒドロ－８－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸の合成

第１工程　２，３－ジフルオロ－５－ヨード安息香酸の合成



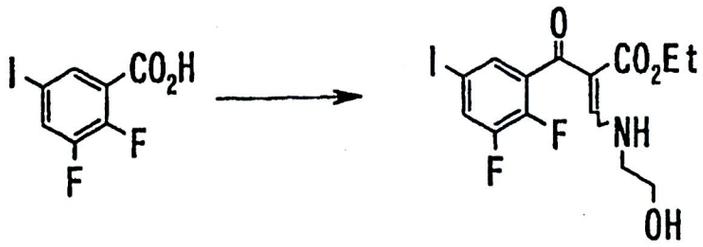
２，３－ジフルオロ安息香酸（2,3-Difluorobenzoic Acid；5.0g，31.6mmol）をトリフルオロメタンスルホン酸（25ml）に溶解し、アルゴン気流下、0℃でＮ－ヨードスクシンイミド（N-Iodosuccinimide；8.55g，38.0mmol）を分割投入した。室温で 3 時間撹拌後、反応液を亜硫酸ナトリウムの氷水液に注ぎ撹拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄後減圧乾燥することにより淡ピンク色固体の目的物（7.5g，収率 84%）を得た。

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

MS（ESI）：M- 283

第２工程　２－（２，３－ジフルオロ－５－ヨードベンゾイル）－３－（２－ヒドロキシエチルアミノ）アクリル酸エチルエステルの合成

158

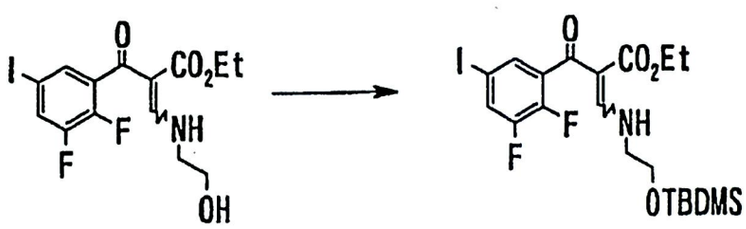


第１工程で得られた２，３－ジフルオロ－５－ヨード安息香酸（3.0g, 10.6mmol）をトルエンに溶解し、塩化チオニル（3.0ml, 41.1mmol）およびＤＭＦ（触媒量）を加え、3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残さにＴＨＦ（15ml）を加えて溶解し、３－ジメチルアミノアクリル酸エチルエステル（Ethyl 3-Dimethylaminoacrylate, 1.66g, 11.6mmol）およびトリエチルアミン（1.77ml, 12.7mmol）のＴＨＦ（10ml）溶液に滴下し、50℃で 2.5 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液をろ過し、ＴＨＦ（10ml）で洗浄した。ろ液にアミノエタノール（Aminoethanol; 0.77ml, 12.7mmol）を加え、40℃で 1 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝2：1）で精製することにより、E,Z 混合の黄色固体の目的物（3.8g, 収率 85%）を得た。

^{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

第３工程　２－（２，３－ジフルオロ－５－ヨードベンゾイル）－３－「２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチルアミノ］アクリル酸エチルエステルの合成



752
754

第２工程で得られた２－（２，３－ジフルオロ－５－ヨードベンゾイル）－３－（２－ヒドロキシエチルアミノ）アクリル酸エチルエステル（2.0g，4.7mmol）をＤＭＦ（10ml）に溶解し、イミダゾール（imidazole；705mg，10.4mmol)およびｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（tert-Butyldimethylsilyl chloride；1.49g，9.9mmol）を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）で精製することにより、白色固体の目的物（2.3g，収率 91%）を得た。

^{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

第４工程　１，４－ジヒドロ－８－フルオロ－６－ヨード－１－［２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸エチルエステルの合成



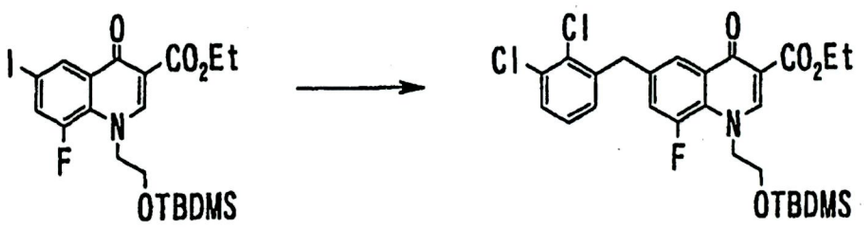
第３工程で得られた２－（２，３－ジフルオロ－５－ヨードベンゾイル）－３－［２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチルアミノ］アクリル酸エチルエステル（2.3g，4.3mmol）をＴＨＦ（25ml）に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム（256mg，6.4mmol）を加え、0℃で 1 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸（6.4ml，6.4mmol）を加えて中和し、更に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2 から酢酸エチル：ヘキサン＝2：1）で精製することにより、白色固体の目的物（2.0g，収率 92%）を得た。

160

^{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

第５工程　６－（２，３－ジクロロベンジル）－１，４－ジヒドロ－８－フルオロ－１－［２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸エチルエステルの合成

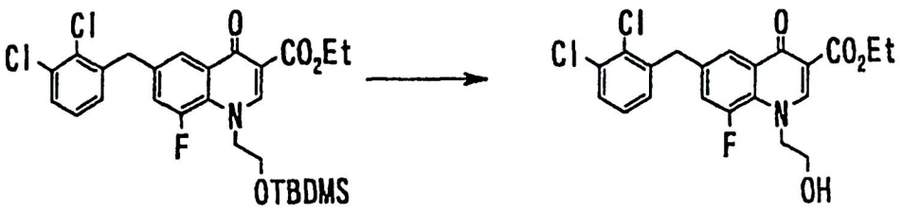


アルゴン気流下、参考例１と同様にして得られた塩化　２，３－ジクロロベンジル亜鉛の１Ｍ　ＴＨＦ溶液（2.9ml，2.9mmol）をＴＨＦ（20ml）に加え、続いてビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）　（22mg，0.039mmol）、トリ（２－フリル）ホスフィン（18mg，0.077mmol）および第４工程で得られた１，４－ジヒドロ－８－フルオロ－６－ヨード－１－［２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸エチルエステル（1.0g，1.9mmol）を加え、室温で 17 時間攪拌し、さらに塩化　２，３－ジクロロベンジル亜鉛のＴＨＦ溶液（1.0 ml，1.0mmol）を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライトで不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）で粗精製し、続いて PTLC（酢酸エチル：クロロホルム＝1：2）で精製することにより、淡黄色油状の目的物（562mg，収率53%）を得た。

^{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

第６工程　６－（２，３－ジクロロベンジル）－１，４－ジヒドロ－８－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸エチルエステルの合成

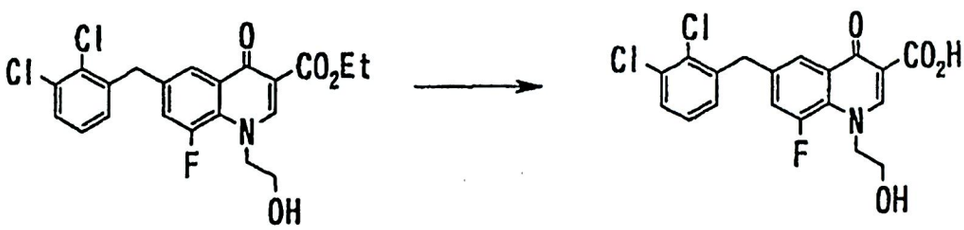


第５工程で得られた６－（２，３－ジクロロベンジル）－１，４－ジヒドロ－８－フルオロ－１－［２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸エチルエステル（350mg，0.63mmol）をＴＨＦ（25ml）に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオライド（Tetrabutylammonium fluoride；1M ＴＨＦ溶液；1.9ml，1.9mmol）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取し、水で洗浄した後減圧乾燥することにより淡い黄色固体の目的物（279mg，収率 定量的）を得た。

^{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

第７工程　６－（２，３－ジクロロベンジル）－１，４－ジヒドロ－８－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸の合成



第６工程で得られた６－（２，３－ジクロロベンジル）－１，４－ジヒドロ－８－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸エチルエステル（80mg，0.18mmol）をエタノール（2ml）およびＴＨＦ（1ml）の混合溶媒に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液（1ml，1.0mmol）を加え、60℃

で1時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に10%クエン酸水溶液を加え、析出した固体を濾取し、30% エタノール水で洗浄した後減圧乾燥することにより、白色固体の目的物（70mg，収率93%）を得た。

^{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

実施例3－38

第1工程



2-クロロ-3-ニトロ安息香酸(6.00g，29.77mmol)をトリフルオロメタンスルホン酸(40ml)に溶解し、0℃で N-ヨードスクシンイミド(7.37g，32.76mmol)を分割投入した。40℃で4時間攪拌後、反応液を氷水に加え攪拌後、析出した固体をろ取し、水で洗浄した後に減圧乾燥した。得られた固体をメタノール(50ml)に溶解し、濃硫酸(触媒量)を加え、5.5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：4)で精製することにより、淡黄色固体の目的物(5.35g，収率 53%)を得た。

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

第2工程

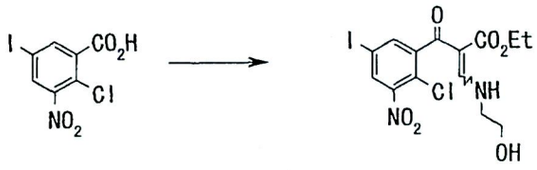


第1工程で得た化合物(5.35g，15.67mmol)をメタノール(25ml)に溶解し、4N 水酸化カリウム水溶液(10.00ml，4.00mmol)を加え、30 分間加熱還流した。放冷後反応液に 1N 塩酸を加え、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、白色

固体の目的物(4.99g, 収率 97%)を得た。

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

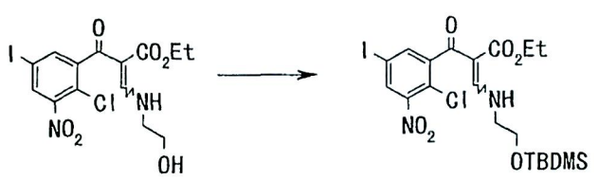
第 3 工程



第 2 工程で得た化合物(4.99g, 15.24mmol)をトルエン(50ml)に溶解し、塩化チオニル(5.00ml, 68.54mmol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残さにテトラヒドロフラン(80ml)を加えて溶解した溶液を、3,3-ジメチルアミノアクリル酸エチル(2.29g, 16.00mmol)およびトリエチルアミン(2.55ml, 18.30mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に滴下し、50℃で 10 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液にアミノエタノール(1.10ml, 18.23mmol)を加え、40℃で 1.5 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝2：1)で精製することにより、E 体と Z 体とが混合した黄色固体の目的物(5.35g, 収率 75%)を得た。

^{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)

第 4 工程



第 3 工程で得た化合物(5.35g, 11.42mmol)をジメチルホルムアミド(50ml)に溶

757
759

解し、イミダゾール（1.71g，25.12mmol）および tert-ブチルジメチルシリルクロリド（3.62g，24.02mmol）を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、淡黄色固体の粗生成物（7.10g）を得た。

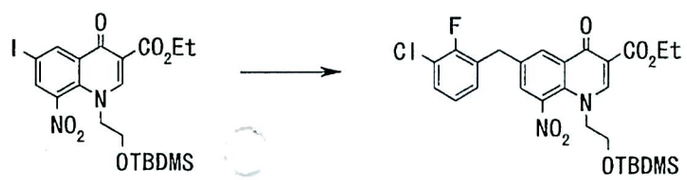
第 5 工程



第 4 工程で得た粗生成物（7.10g）をテトラヒドロフラン（70ml）に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム（731mg，18.27mmol）を加え、0℃で 45 分間攪拌した。反応液に 1N 塩酸（18.3ml）および水を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4 から 1：2）で精製することにより、黄色固体の目的物（5.58g，収率 84%）を得た。

^{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）

第 6 工程



第 5 工程で得た化合物（5.00g，9.15mmol）をテトラヒドロフラン（100ml）に溶解し、アルゴン気流下、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）（105mg，0.18mmol）およびトリ（2-フリル）ホスフィン（85mg，0.37mmol）を加え、実施例４－３２の第４工程の通り調製した臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛

765

(11.90mmol)テトラヒドロフラン溶液を60℃で滴下し、滴下終了後4時間加熱還流した。放冷後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライトで不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：2 から 1：1)で精製することにより、褐色油状の目的物(2.67g, 収率52%)を得た。

^{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)

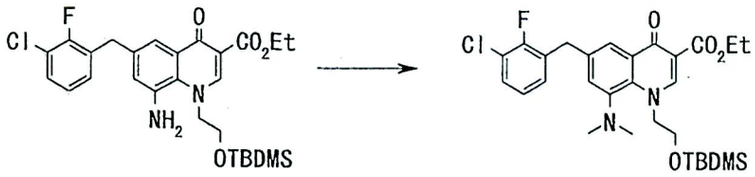
第7工程



第6工程で得た化合物(1.00g, 1.79mmol)を酢酸(20ml)に溶解し、亜鉛末(1.16g, 17.76mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製したのち、ジエチルエーテルを加えてソニケーションを行い、ろ過後減圧乾燥することにより淡オレンジ色固体の目的物(730mg, 収率77%)を得た。

^{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)

第8工程



第 7 工程で得た化合物(100mg, 0.19mmol)をジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、ヨウ化メチル(0.029ml, 0.47mmol)および水素化ナトリウム(23mg, 0.56mmol)を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 10%クエン酸水溶液を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝2：1)を行い、淡赤色固体の粗精製物(45mg)を得た。

^{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)

第 9 工程



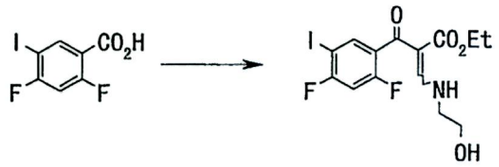
第 8 工程で得た粗精製物(45mg)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリドの１Ｍ ＴＨＦ溶液(1.00ml, 1.00mmol)を加え、室温で 5 分間攪拌した。反応液にエタノール(1ml)および 1N 水酸化ナトリウム水溶液(1ml, 1.00mmol)を加え、2 時間加熱還流した。放冷後、反応液に 10%クエン酸水溶液を加えて攪拌後クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮してシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール：酢酸＝10：1：0.1)に付すことにより粗精製物を得た。粗精製物にエタノール水を加えてソニケーションを行い、ろ過後減圧乾燥することによりベージュ色固体の目的物(22mg, 収率 27%)を得た。

^{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

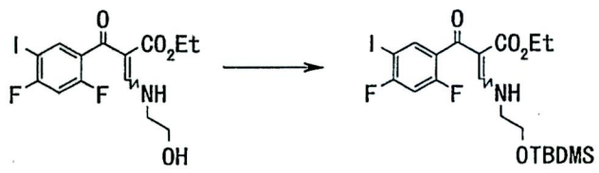
実施例３－６２

第１工程



後述の実施例４－３３の第１工程で得た 2,4-ジフルオロ-5-ヨード安息香酸(3.00g, 10.60mmol)をトルエン(10ml)に溶解し、塩化チオニル(3.00ml, 41.10mmol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、1.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残さにテトラヒドロフラン(15ml)を加えて溶解した溶液を、3,3-ジメチルアミノアクリル酸エチル(1.66g, 11.60mmol)およびトリエチルアミン(1.77ml, 12.70mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に滴下し、50℃で2.5時間加熱攪拌した。放冷後、反応液をろ過し、テトラヒドロフラン(10ml)で洗浄した。ろ液にアミノエタノール(0.77ml, 12.76mmol)を加え、40℃で1時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝2：1)で精製することにより、E体とZ体とが混合した黄色固体の粗精製物(3.00g, 収率67%)を得た。

第２工程



第１工程で得た化合物(3.00g, 7.06mmol)をジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、イミダゾール(1.06g, 15.52mmol)および tert-ブチルジメチルシリルクロリ

ド(2.23g, 14.82mmol)を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：4)で精製することにより、白色固体の目的物(3.22g, 収率 85%)を得た。

^{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)

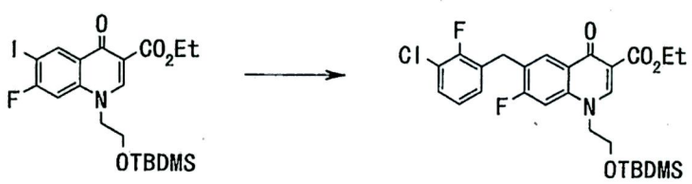
第 3 工程



第 2 工程で得た化合物(3.22g, 5.97mmol)をテトラヒドロフラン(35ml)に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム(358mg, 8.95mmol)を加え、0℃で 2.5 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸(8.90ml, 8.90mmol)および水(35ml)を加えて攪拌し、析出した固体をろ取し、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：2 から 2：1)で精製することにより、淡黄色固体の目的物(2.52g, 収率 81%)を得た。

^{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)

第 4 工程

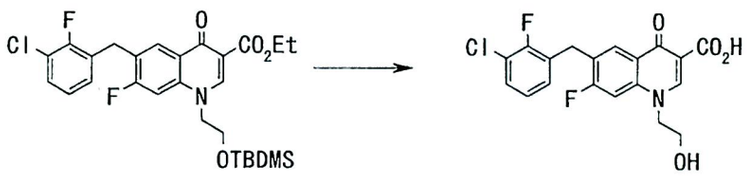


762
764

第 3 工程で得た化合物(1.00g, 1.93mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、アルゴン気流下、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(22mg, 0.039mmol)およびトリ(2-フリル)ホスフィン(18mg, 0.077mmol)を加え、前述の通り調製した臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛(2.89mmol)テトラヒドロフラン溶液を 60℃で滴下し、滴下終了後 1 時間加熱還流した。放冷後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライトで不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝2：1)で精製することにより、淡黄色固体の目的物(573mg, 収率 55%)を得た。

^{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)

第 5 工程



第 4 工程で得た化合物(170mg, 0.32mmol)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液(4.00ml, 2.00mmol)を加え、3.5 時間加熱還流した。放冷後、反応液に 10%クエン酸水溶液を加え、析出した固体をろ取し、50% エタノール水で洗浄した後減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(117mg, 収率 94%)を得た。

^{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)

第 6 工程

170



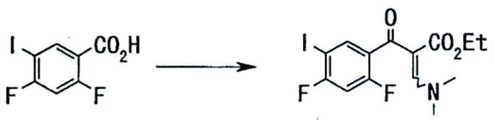
第５工程で得た化合物(65mg, 0.17mmol)をジメチルスルホキシド(2.5ml)に溶解し、50W で 20 分間、120℃以下でマイクロ波照射を行った。放冷後、反応液に 10%クエン酸水溶液を加え、析出した固体をろ取し、水で洗浄した後に減圧乾燥することにより、黄白色固体の目的物(66mg, 収率 96%)を得た。

^{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

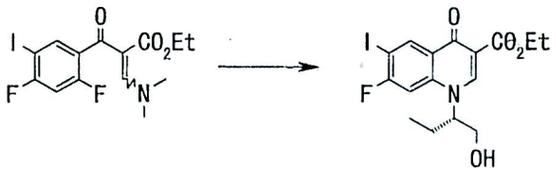
実施例３－７３

第１工程



2,4-ジフルオロ-5-ヨード安息香酸(5.00g, 17.60mol)をトルエン(25ml)に溶解し、塩化オキサリル(2.00ml, 22.93mmol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液をろ過後、減圧濃縮してトルエン(20ml)を加え、不溶物をセライトろ過した。ろ液を減圧濃縮して得られた残さにテトラヒドロフラン(20ml)を加えて溶解した溶液を 3,3-ジメチルアミノアクリル酸エチル(3.28g, 22.91mmol)およびトリエチルアミン(3.70ml, 26.55mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に滴下し、1 時間加熱還流した。放冷後、反応液に水および酢酸エチル(50ml)を加えて撹拌した後に分液し、有機層を １N塩酸(20ml)、水(200ml)および飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、褐色油状の粗生成物(7.24g)を得た。

第２工程



第 1 工程で得た粗生成物(7.24g)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、(S)-2-アミノ-1-ブタノール(1.89g, 21.24mmol)を加え、60℃で 1.5 時間加熱撹拌した。放冷後反応液を減圧濃縮し、得られた残さをジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、炭酸カリウム(7.33g, 53.02mmol)を加え、70℃で 1 時間加熱撹拌した。放冷後反応液を減圧濃縮し、残さに水(150ml)を加え、室温で 30 分間撹拌した後、析出した固体をろ取した。得られた固体を水(50ml)、続いてヘキサン：ジエチルエーテル=7：3 の混合溶媒(50ml)で洗浄し、減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(4.69g, 収率 61%)を得た。

^{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)

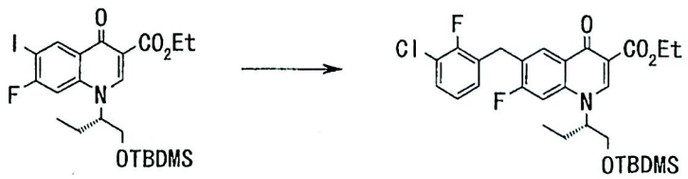
第 3 工程



第 2 工程で得られた化合物(4.69g, 10.82mmol)をジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、イミダゾール (950mg, 13.95mmol)および tert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.95g, 12.96mmol)を加え、室温で 14.5 時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチル(50ml)で抽出し、有機層を水で 3 回、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝3：7)で精製することにより、黄色油状の目的物(5.06g, 収率 86%)を得た。

^{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)

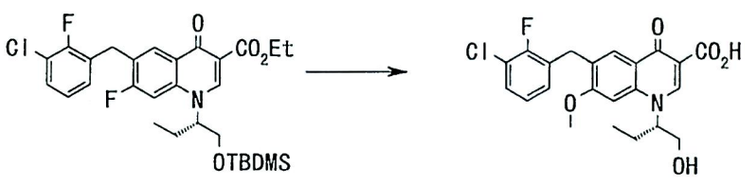
第４工程



第 3 工程で得た化合物(5.06g, 9.24mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、アルゴン気流下、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(266mg, 0.46mmol)およびトリ(2-フリル)ホスフィン(215mg, 0.92mmol)を加え、前述の通り調製した臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛(18.50mmol)テトラヒドロフラン溶液を滴下し、滴下終了後 60℃で 1 時間加熱撹拌した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加えて撹拌した後に分液し、有機層を 1N塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：1 から 2：1)で精製することにより、褐色油状の目的物(3.86g, 収率 74%)を得た。

^{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)

第５工程



第 4 工程で得た化合物(3.86g, 6.85mmol)に 28% ナトリウムメトキシド メタノール溶液(40.00ml, 0.20mol)および水(2.00ml, 0.11mol)を加え、5.5 時間加熱還

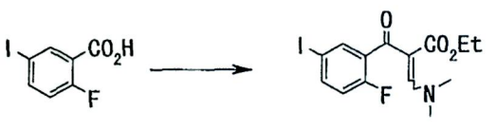
流した。放冷後反応液を減圧濃縮し、得られた残さに 6N 塩酸を加えて撹拌した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮して得られた残さをエタノール(200ml)から再結晶することにより白色固体の目的物(2.03g, 収率 68%)を得た。

^{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

実施例３－７５

第１工程

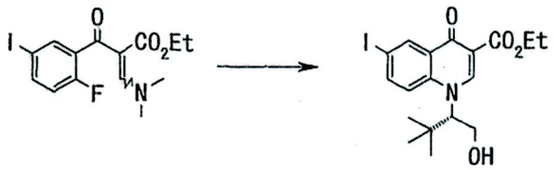


2-フルオロ-5-ヨード安息香酸(6.60g, 24.81mmol)をクロロホルム(70ml)に溶解し、塩化オキサリル(4.30ml, 49.29mmol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残さにクロロホルム(35ml)を加えて溶解した溶液を、3,3-ジメチルアミノアクリル酸エチル(4.26g, 29.75mmol)およびトリエチルアミン(5.19ml, 37.24mmol)のクロロホルム(35ml)溶液に滴下し、室温で 15 時間撹拌した。反応液に水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：2 から 1：1)で精製することにより、E 体と Z 体とが混合したオレンジ色固体の目的物(6.40g, 収率 66%)を得た。

^{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

第２工程



第1工程で得た化合物(300mg, 0.77mmol)をテトラヒドロフラン(1.5ml)に溶解し、(S)-(+)-tert-ロイシノール(0.12ml, 0.92mmol)を加え、60℃で1時間加熱撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さをジメチルホルムアミド(1.2ml)に溶解し、炭酸カリウム(318mg, 2.30mmol)を加え、70℃で5.5時間加熱撹拌した。冷却後反応液に1N塩酸(5ml)を加え、氷冷下30分間撹拌し析出した固体をろ取した。得られた固体を30%エタノール水(6ml)、続いてヘキサン：ジエチルエーテル＝2：1の混合溶媒(5ml)で洗浄したのち、減圧乾燥することにより、淡黄色固体の目的物(276mg, 収率81%)で得た。

^{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)

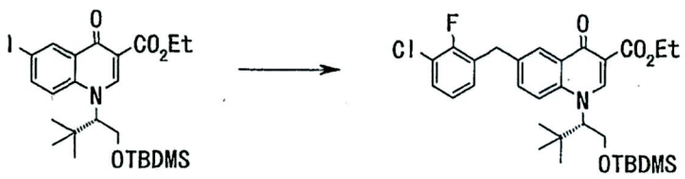
第3工程



第2工程で得られた化合物(276mg, 0.62mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、イミダゾール(51mg, 0.75mmol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(122mg, 0.81mmol)を加え、室温で30分間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで2回抽出し、有機層を水で2回、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝3：5)で精製することにより、白色アモルファスの目的物(314mg, 収率91%)を得た。

^{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)

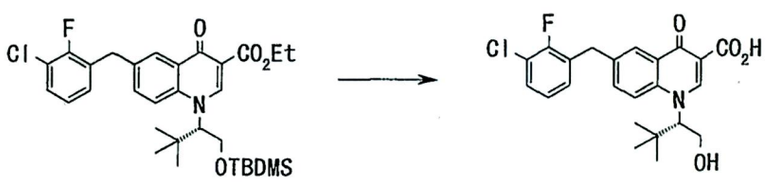
第4工程



第3工程で得た化合物(314mg, 0.56mmol)をテトラヒドロフラン(1.2ml)に溶解し、アルゴン気流下、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(16mg, 0.028mmol)およびトリ(2-フリル)ホスフィン(13mg, 0.056mmol)を加え、前述の通り調製した臭化3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛(1.13mmol)テトラヒドロフラン溶液を滴下し、滴下終了後 50℃で 1.5 時間加熱撹拌した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加えて撹拌し、不溶物をセライトろ過した。ろ液を分液し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：1)で精製することにより、褐色アモルファスの目的物(283mg, 収率87%)を得た。

^{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)

第5工程



第4工程で得た化合物(283mg, 0.49mmol)をエタノール(2ml)に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液(1.00ml, 1.00mmol)を加え、1 時間加熱還流した。放冷後反

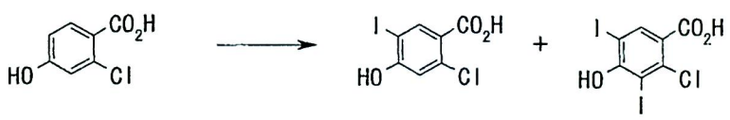
応液に酢酸(0.35ml)を加えて撹拌し、析出した固体をろ取した。得られた固体をジエチルエーテル(10ml)に懸濁させた。ろ過後減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(157mg, 収率 74%)を得た。

^{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

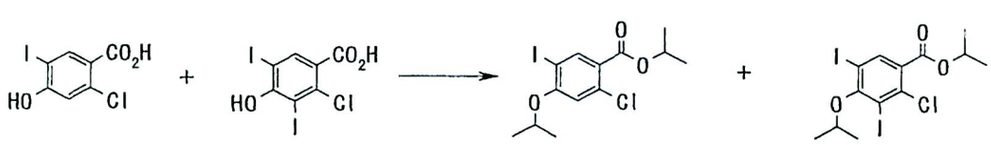
実施例4－20

第1工程



2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸(5.18g, 30.02mmol)をトリフルオロメタンスルホン酸(25g)に溶解し、0℃で N-ヨードスクシンイミド(6.75g, 30.00mmol)を分割添加した。室温で 15 時間撹拌後、さらにトリフルオロメタンスルホン酸(25g)を加え、0℃で N-ヨードスクシンイミド(2.02g, 8.98mmol)を分割添加した。室温で 13.5 時間撹拌後、反応液を氷水(300ml)に加え 2 時間撹拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄後、減圧乾燥することにより 2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ヨード安息香酸と 2-クロロ-3,5-ジヨード-4-ヒドロキシ安息香酸との混合物(8:2)(5.76g)を得た。

第2工程



第1工程で得た混合物(3.89g)をジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、炭酸カリウム(8.97g, 64.90mmol)およびヨウ化イソプロピル(6.50ml, 65.15mmol)を加え、80℃で 2.5 時間加熱撹拌した。反応液を 1N 塩酸(100ml)に加え、さらにトル

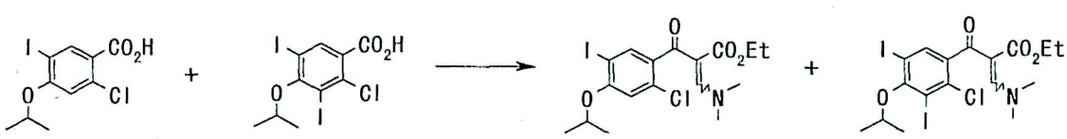
エン(100ml)を加え撹拌後、不溶物をセライトろ過した。ろ液を分液し、有機層を水で 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：9)で精製することにより、目的物を混合物(4.08g)として得た。

第 3 工程



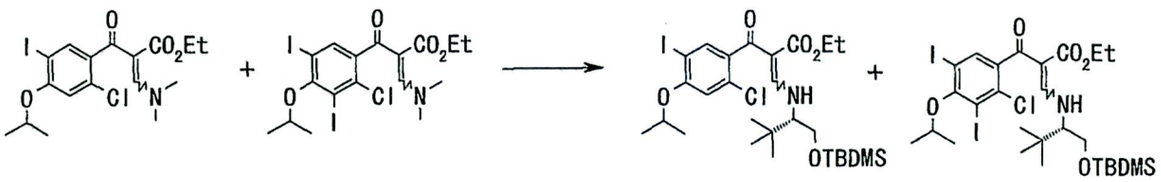
第 2 工程で得た混合物(4.08g)をエタノール(20ml)に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液(20.00ml, 20.00mmol)を加え、24 時間加熱還流した。放冷後反応液に 1N 塩酸(30ml)を加えて撹拌した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより目的物を混合物(3.40g)として得た。

第 4 工程



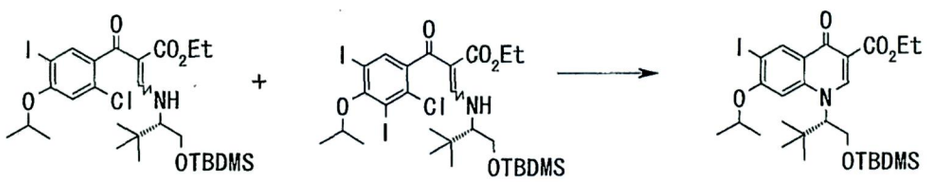
第 3 工程で得た混合物(3.40g)をトルエン(35ml)に溶解し、塩化チオニル(3.40ml, 46.61mmol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、1.5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残さにテトラヒドロフラン(25ml)を加えて溶解した溶液を 3,3-ジメチルアミノアクリル酸エチル(4.29g, 30.00mmol)およびトリエチルアミン(4.17ml, 30.00mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に滴下し、14 時間加熱還流した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加え、撹拌した後に分液した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：1.5 から 1.5：1)で精製することにより、目的物を混合物(2.71g)として得た。

第5工程



第4工程で得た混合物(300mg)をテトラヒドロフラン(2ml)に溶解し、(S)-(+)-tert ロイシノール (0.10ml, 0.77mmol)を加え、20 分間加熱還流した。放冷後反応液を減圧濃縮し、得られた残さをジメチルホルムアミド(4ml)に溶解し、イミダゾール(110mg, 1.61mmol)および tert-ブチルジメチルシリルクロリド(214mg, 1.42mmol)を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：4)で精製することにより、目的物を混合物(391mg)として得た。

第6工程

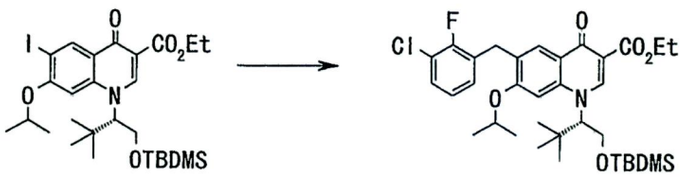


第5工程で得た混合物(391mg)をトルエン(5ml)に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム(29mg, 0.73mmol)を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液にジメチルホルムアミド(3ml)、炭酸カリウム(100mg, 0.72mmol)およびヨウ化エチル(0.058ml, 0.73mmol)を加え、60℃で 30 分間加熱攪拌した。放冷後反応液を氷水に加え、さらに 1N 塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝4：5 から 2：1)で精製することにより、淡黄白色固体の目的物(258mg, 収率 19%)を得た。

^{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,

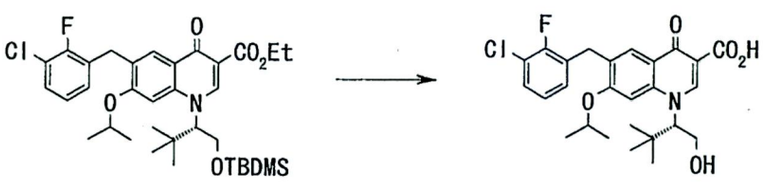
m), 4.39 (2H, q, J=7.1Hz), 4.43-4.49 (1H, m), 4.61-4.69(1H, m), 6.87 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.94 (1H, s)

第7工程



第6工程で得た 1,4-ジヒドロ-1-{2,2-ジメチル-1-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]プロピル}-6-ヨード-7-イソプロピルオキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル(258mg, 0.42mol)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、アルゴン気流下、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(9.7mg, 0.017mmol)およびトリ(2-フリル)ホスフィン(7.8mg, 0.034mmol)を加え、前述の通り調製した臭化3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛(0.63mmol)テトラヒドロフラン溶液を 60℃で滴下し、滴下終了後 1 時間加熱還流した。放冷後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌し、セライトろ過した。ろ液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：1 から 2：1)で粗精製することにより、淡黄色油状の粗精製物(216mg)を得た。

第8工程



第 7 工程で得た粗精製物(216mg)をエタノール(2ml)およびテトラヒドロフラン(1ml)の混合溶媒に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液(2.00ml, 2.00mmol)を加え、1 時間加熱還流した。放冷後反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、攪拌した

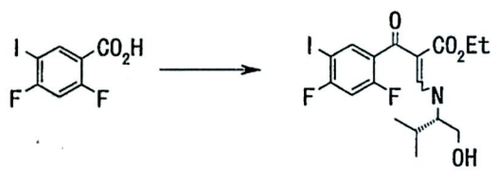
後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残さをジエチルエーテルおよびヘキサンの混合溶媒をで処理した。ろ過後減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(140mg, 収率 68%)を得た。

^{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

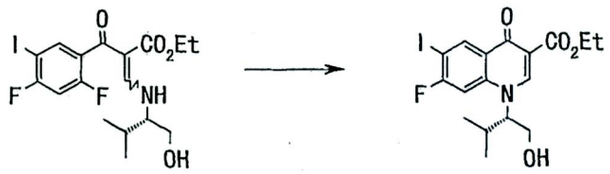
実施例４－３２

第１工程



2,4-ジフルオロ-5-ヨード安息香酸(650.57g, 2.29 mol)をトルエン(1300ml)に溶解し、塩化チオニル(184ml, 2.52mol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、90℃で 2 時間攪拌した。放冷後反応液を減圧濃縮した。トルエン(330ml)に溶解した残さを減圧濃縮し、それを再度繰り返した。残さをトルエン(690ml)に溶解した溶液を、3,3-ジメチルアミノアクリル酸エチル(361.52g, 2.525mol)およびジイソプロピルエチルアミン(480ml, 2.75mol)のトルエン(690ml)溶液に滴下し、90℃で 3 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に(S)-(+)-バリノール(260.00g, 2.52mol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水(2600ml)を加えて分液し、水層をトルエン(680ml)で抽出後、有機層を合わせて水(2000ml)で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより褐色油状の粗生成物(1180g)を得た。

第２工程



第 1 工程で得られた粗生成物(1180g)をジメチルホルムアミド(2500ml)に溶解し、粉砕した炭酸カリウム(292.00g, 1.06mol)を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応液を氷水(約 10L)に加えて 30 分間攪拌後、析出した固体をろ取し、水(2000ml)で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥後、酢酸エチル(5000ml)に懸濁した。ろ過して減圧乾燥することにより、黄白色固体の目的物(774.63g, 収率 82%)を得た。

^{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)

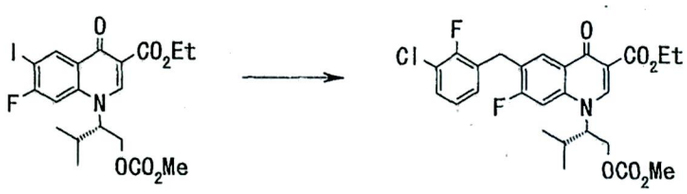
MS(ESI): M+ 448

第 3 工程



第 2 工程で得られた化合物(626.15g, 1.40mol)をクロロホルム(1250ml)に溶解し、ピリジン(433ml, 5.60mol)および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン(17.10g, 0.14mol)を加えた。10℃以下でクロロギ酸メチル(529.30g, 5.60mol)のクロロホルム(1250ml)溶液を滴下し、滴下終了後同温で 30 分間攪拌した。反応液を水(1250ml)、2N 塩酸(1250ml)、水(630ml)、飽和重曹水(630ml)の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し褐色油状の粗生成物 (834.02g)を得た。

第 4 工程



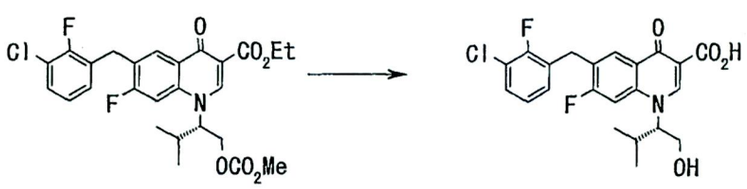
(臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛 テトラヒドロフラン溶液の調製)

アルゴン気流下、亜鉛末(113.02g, 1.73mol)をテトラヒドロフラン(350ml)に懸濁させ、60℃で 1,2-ジブロモエタン(1.207ml, 14.00mmol)およびトリメチルシリルクロリド(8.88ml, 70.00mmol)を加え、30 分間加熱撹拌した。臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル(406.73g, 1.82mol)のテトラヒドロフラン(700ml)溶液を 60℃で滴下した。その混合液を 1 時間加熱下で撹拌し、臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛の溶液を得た。

(本工程)

第 3 工程で得た粗生成物(834.02g)をテトラヒドロフラン(1060ml)に溶解し、アルゴン気流下、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(19.65g, 28.00mmol)を加え、60℃で臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛(1.82mol)の溶液を滴下し、滴下終了後 1.5 時間加熱還流した。放冷後、反応液にトルエン(2120ml)および 20%塩化アンモニウム水溶液(1410ml)を加え、撹拌した後に分液した。有機層を 20%塩化アンモニウム水溶液(710ml)で 2 回、飽和重曹水(710ml)で 2 回の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し褐色油状の粗生成物 (849.34g)を得た。

第 5 工程



第 4 工程で得た粗生成物(849.34g)をイソプロパノール(1100ml)に溶解し、4N 水酸化ナトリウム水溶液(1050ml, 4.20mmol)を加え、50℃で 1.5 時間加熱撹拌した。反応液に活性炭(37g)を加え、室温で 30 分間撹拌した後にセライトでろ過し

た。ろ液に 6N 塩酸(740ml)および酢酸エチル(3650ml)を加え、撹拌した後に分液し、有機層を減圧濃縮した。残さをイソプロパノール(1070ml)に懸濁し、60℃で 1 時間撹拌し、放冷後、固体をろ取した。得られた固体をイソプロパノール(740ml)で洗浄し、減圧乾燥することにより、淡黄色固体の目的物(446.51g, 収率 73%)を得た。

^{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

第 6 工程



第 5 工程で得た化合物(443.59g, 1.02mol)をメタノール(2400ml)に溶解し、28% ナトリウムメトキシド メタノール溶液(2077ml, 10.17mol)および水(44.30ml, 2.46mol)を加え、17.5 時間加熱還流した。反応液に活性炭(22g)を加え、室温で 1 時間撹拌した後にセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残さに水(1770ml) を加え、氷冷下で 1 時間撹拌した後、さらに 6N 塩酸(1790ml)を加え、室温で 2 時間撹拌した。その後酢酸エチル(1770ml)を加えて撹拌後に分液し、有機層を 10% 食塩水(890ml)で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残さの一部を数回再結晶(最終再結晶溶媒はメタノール－水)することにより白色固体の目的物(28.60g, 収率 67%)を得た。

^{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

実施例４－３３

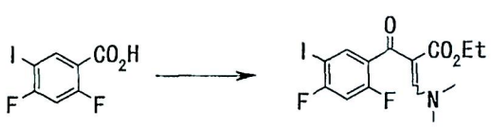
第１工程



2,4-ジフルオロ安息香酸(600.00g, 3.80mol)を濃硫酸(2400ml)に溶解し、5℃以下で N-ヨードスクシンイミド(854.40g, 3.60mol)を分割添加した。添加終了後同温で 3 時間撹拌した。反応液を氷水(約 10L)に注ぎ込み、次に 10%亜硫酸ナトリウム水溶液(40ml)を加え、30 分間撹拌した。析出物をろ取し、水(約 3L)に懸濁し、pH3 以上になるまでろ過を繰り返し行った。得られた湿晶(1677g)を 50% エタノール水(3000ml)より再結晶を行うことにより、白色固体の目的物(824.70g, 収率 76%)を得た。

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

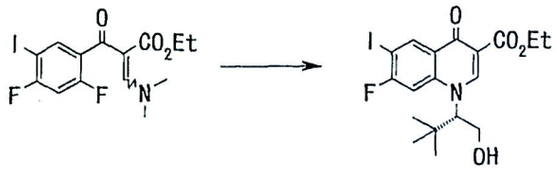
第２工程



第１工程で得た化合物(150.00g, 0.53mol)を酢酸エチル(750ml)に溶解し、塩化オキサリル(51.0ml, 0.581mol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、室温で 3.5 時間撹拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残さをトルエン(150ml)に溶解後、減圧濃縮し、再度それを繰り返した。残さにテトラヒドロフラン(300ml)を加えて溶解した溶液を、3,3-ジメチルアミノアクリル酸エチル(83.2g, 0.581mol)およびトリエチルアミン(96ml, 0.686mol)のテトラヒドロフラン(450ml)溶液に滴下し、15 時間加熱還流した。放冷後、反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残さに酢酸エチル(750ml)を加え溶解し、塩化アンモニウム水

(400ml)、飽和重曹水(200ml)、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、褐色油状の粗生成物(206.50g)を得た。

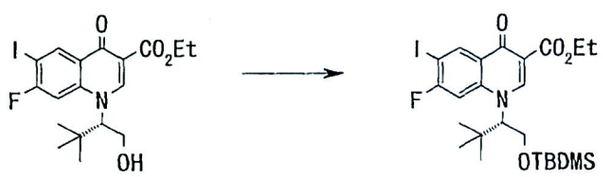
第3工程



第2工程で得た粗生成物(206.50g)をテトラヒドロフラン(800ml)に溶解し、(S)-(+)-tert-ロイシノール塩酸塩(81.10g, 0.53mol)およびトリエチルアミン(74ml, 0.53mol)を加え、室温で50分間撹拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残さをジメチルホルムアミド(1000ml)に溶解し、炭酸カリウム(146.0g, 1.06mol)を加え90℃で3時間加熱撹拌した。氷冷下反応液を水(700ml)に加え、析出した固体をろ取し水で洗浄した。ろ取した固体を30%エタノール水(1000ml)に懸濁させ、ろ取した。この操作をヘキサン：エーテル＝1：1の混合液で繰り返した。ろ過後減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(184.74g, 収率76%)を得た。

^{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)

第4工程

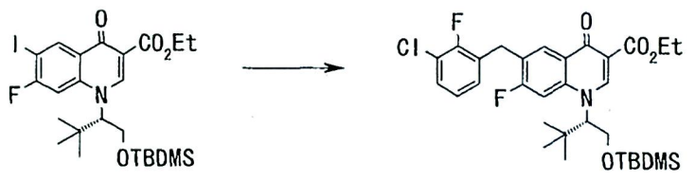


第3工程で得られた化合物(150.00g, 0.33mol)をジメチルホルムアミド(600ml)に溶解し、イミダゾール(28.80g, 0.42mol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(28.80g, 0.42mol)を加え、室温で6時間撹拌した。反応液に水(1200ml)を加えて酢酸エチル(800ml)で抽出し、有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄し、

硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：3 から 1：2)で精製することにより、白色アモルファスの目的物(164.30g, 収率 88%)を得た。

^{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)

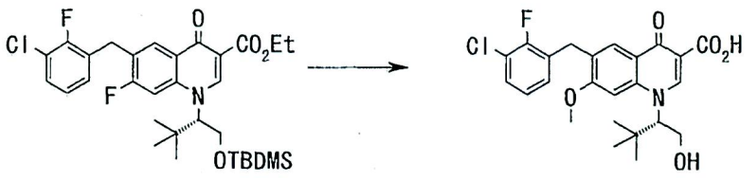
第 5 工程



第 4 工程で得た化合物(75.0g, 0.13mol)をテトラヒドロフラン(580ml)に溶解し、アルゴン気流下、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(2.99g, 5.20mmol)およびトリ(2-フリル)ホスフィン(2.41g, 10.38mmol)を加え、臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛(0.17mol)のテトラヒドロフラン溶液を 60℃で滴下し、滴下終了後 2 時間加熱還流した。放冷後、反応液に酢酸エチル(75ml)および飽和塩化アンモニウム水溶液(38ml)を加え、室温で 30 分間撹拌後、分液した。有機層を水(75ml)で 2 回、飽和食塩水(200ml)の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：2 から 1：1)で精製することにより、褐色アモルファスの目的物(66.80g, 収率 73%)を得た。

^{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)

第 6 工程



第5工程で得た化合物(2.41g, 4.07mmol)をメタノール(20ml)に溶解し、28% ナトリウムメトキシド メタノール溶液(8.4ml, 40.70mmol)および水(0.15ml, 8.14mmol)を加え、18 時間加熱還流した。反応液に水(1.4ml)を加え、室温で 1.5 時間攪拌した後にセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残さに水(25ml)および 2N 塩酸(20ml)を加え、5 分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮した。残さをヘキサン(20ml)でソニケーションし、静置後、デカントでヘキサンを除いた。これを 3 回繰り返した。残さにジエチルエーテル(30ml)を加えてソニケーション後、固体をろ取した。得られた固体を酢酸エチル(15ml)に加熱溶解し、ヘキサン(15ml)を加えて再結晶することにより白色固体の目的物(1.21g, 収率 64%)を得た。

^{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

実施例4－37

第1工程



3-メトキシ-2-ニトロ安息香酸(20.00g, 0.10mol)をジメチルホルムアミド(100ml)に溶解し、炭酸カリウム(28.10g, 0.20mol)およびヨウ化メチル(7.60ml, 0.12mol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水(300ml)に加えて攪拌した。析出した固体をろ取し、水(200ml)で洗浄した後に減圧乾燥することにより白色固

体の粗生成物(23.90g)を得た。

第2工程



第1工程で得た粗生成物(23.90g)をテトラヒドロフラン(150ml)およびメタノール(50ml)の混合溶媒に懸濁させ、5% パラジウム-炭素(含水)(2.30g)を加えた。混合物を水素雰囲気下、室温で 19.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(200ml)を加えてセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮し、水をトルエンと共沸的に除去することにより、褐色油状の粗生成物(18.80g)を得た。

第3工程



第2工程で得た粗生成物(18.80g)をジメチルホルムアミド(200ml)に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(17.98g, 0.10mol)を 5℃で分割添加した。添加終了後同温で 30 分間攪拌した。反応液を水(500ml)に注ぎ込み、酢酸エチル(300ml)で2回抽出し、有機層を水(300ml)、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製することにより、黄色油状の目的物(25.11g, 収率95%)を得た。

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

第4工程



第 3 工程で得た化合物(25.11g, 96.54mmol)を水(50ml)に懸濁させ、濃塩酸(25ml)を加え、5℃で亜硝酸ナトリウム(7.33g, 106.22mmol)の水溶液(100ml)を滴下した。滴下終了後同温で 5 分間撹拌した。この反応液を塩化第一銅(9.55g, 96.47mmol)の濃塩酸(75ml)溶液に室温で滴下した。滴下終了後、室温で 13 時間撹拌し、反応液に水(200ml)を加え、酢酸エチル(400ml)で抽出した。有機層を水(400ml)、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、オレンジ色固体の目的物(15.18g, 収率 56%)を得た。

^{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)

第 5 工程



第 4 工程で得た化合物(74.80g, 0.27mol)をジクロロメタン(300ml)に溶解し、10℃以下で 1M 三臭化ホウ素/ジクロロメタン溶液(700ml, 0.70mol)を滴下し、滴下終了後室温で 1.5 時間撹拌した。反応液を氷水(1500ml)に加え、析出した固体をろ取した。ろ液を分層し、水層を酢酸エチル(200ml)で抽出し、有機層を合わせて減圧濃縮した。ろ取した固体および残さをジエチルエーテル(1000ml)に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液(1000ml)を加えて抽出した。水層に 2N 塩酸(500ml)を加えて撹拌した後、酢酸エチル(800ml)で抽出した。混合液を分液し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後ろ過し、減圧濃縮することによりベージュ色固体の目的物(63.83g, 収率 95%)を得た。

^{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)

第 6 工程



第 5 工程で得た化合物(63.83g, 0.25mol)をジメチルホルムアミド(400ml)に溶解し、炭酸カリウム(87.70g, 0.64mol)およびヨウ化エチル(81.20ml, 1.02mol)を加え、50℃で 3 時間加熱撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(600ml)および酢酸エチル(400ml)を加えて分液し、水層を酢酸エチル(400ml)で抽出し、有機層を合わせて食塩水(3 回)、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後ろ過し、減圧濃縮することにより褐色固体の目的物(76.38g, 収率 98%)を得た。

^{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)

第 7 工程



第 6 工程で得た化合物(76.38g, 0.25mol)をエタノール(250ml)に溶解し、8N 水酸化ナトリウム水溶液(62.00ml, 0.50mol)を加え、50℃で 30 分間加熱撹拌した。氷冷下反応液に 2N 塩酸(250ml)を加えて撹拌した後、酢酸エチル(350ml)で 2 回抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより淡褐色固体の目的物(68.79g, 収率 99%)を得た。

^{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)

第 8 工程



第 7 工程で得た化合物(85.17g, 0.31mol)をトルエン(450ml)に溶解し、塩化チオニル(44.40ml, 0.61mol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、90℃で 1 時間撹拌した。放冷後反応液を減圧濃縮し、残さをトルエンに溶解した後、混合液を減圧濃縮し、これを数回繰り返した。残さをテトラヒドロフラン(250ml)に溶

解した溶液を、3,3-ジメチルアミノアクリル酸エチル(43.60g, 0.31mol)およびトリエチルアミン (50.90ml, 0.37mol)のテトラヒドロフラン(200ml)溶液に滴下し、15 時間加熱還流した。放冷後、反応液に水(300ml)および酢酸エチル(500ml)を加えて撹拌した後に分液し、有機層を水(300ml)、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより褐色油状の粗生成物(124.80g)を得た。

第9工程



第8工程で得た粗生成物(124.80g)をテトラヒドロフラン(500ml)に溶解し、(S)-(+)-tert-ロイシノール塩酸塩(46.80g, 0.31mol)およびトリエチルアミン(42.50ml, 0.31mol)を加え、室温で 40 分間撹拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残さを酢酸エチル(800ml)に溶解し、水で 2 回、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより褐色油状の粗生成物(131.30g)を得た。

第10工程



第 9 工程で得た粗生成物(131.30g)をジメチルホルムアミド(400ml)に溶解し、イミダゾール (27.00g, 0.40mol)および tert-ブチルジメチルシリルクロリド(41.30g, 0.27mol)を加え、室温で 14 時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチル(500ml)で2回抽出し、有機層を水で 3 回、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより褐色油状の粗生成物

(159.80g)を得た。

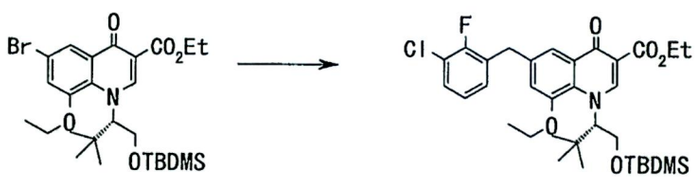
第11工程



第10工程で得た粗生成物(159.80g)をトルエン(1100ml)に溶解し、水素化ナトリウム(15.80g, 0.40mol)を加え、100℃で14時間加熱撹拌した。氷冷下反応液に1N 塩酸(400ml)を加えて撹拌した後に分液し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して得られた残さをジメチルホルムアミド(500ml)に溶解し、炭酸カリウム(42.10g, 0.31mol)およびヨウ化エチル(24.40ml, 0.31mol)を加え、50℃で1.5時間加熱撹拌した。氷冷下反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(400ml)を加えて撹拌した後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、食塩水で2回、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：3から2：3)で精製することにより、褐色油状の目的物(76.50g, 収率45%)を得た。

^{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)

第12工程

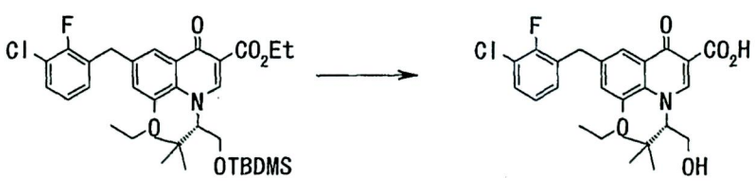


第11工程で得た化合物(76.50g, 0.14mol)をテトラヒドロフラン(500ml)に溶解し、アルゴン気流下、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(3.17g, 5.51mmol)およびトリ(2-フリル)ホスフィン(2.56g, 11.03mmol)を加え、前述の通

り調製した臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛(0.28mol)テトラヒドロフラン溶液を 60℃で滴下し、滴下終了後 2.5 時間加熱還流した。放冷後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(600ml)を加え、室温で 1 時間攪拌後セライトろ過した。分層後、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。一方、有機層は減圧濃縮後、酢酸エチルに再溶解し、先の抽出液と合わせた。この有機層を 1N 塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾過後、減圧濃縮した。得られた残さをジメチルホルムアミド(400ml)に溶解し、炭酸カリウム(19.00g, 0.14mol)およびヨウ化エチル(11.00ml, 0.14mol)を加え、50℃で 1.5 時間加熱攪拌した。氷冷下反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(400ml)を加えて攪拌した後、酢酸エチル(500ml)で抽出した。有機層を水、食塩水(2 回)および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：2 から 1：1)で精製することにより、褐色油状の目的物(72.10g, 収率 85%)を得た。

^{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)

第 13 工程



第 12 工程で得た化合物(65.80g, 0.11mol)をエタノール(200ml)に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液(640ml, 0.64mol)を加え、2 時間加熱還流した。氷冷下反応液に 2N 塩酸(350ml)を加えて攪拌した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残さにジエチルエーテル(500ml)を加え、ソニケーションを行い、得られた固体をろ取した。ろ取した固体を酢酸エチル(250ml)に加熱溶解し、ヘキサン(50ml)を加

え、晶析した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(41.10g, 収率81%)を得た。

^{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

実施例１－３～１－１０２、２－１～２－８、３－１～３－８６、４－１～４－５４

実施例１－１、１－２及び上記の実施例と同様にして実施例１－３～１－１０２、２－１～２－８、３－１～３－８６及び４－１～４－５４の化合物を得た。これらの化学構造式をそれぞれ表１、表２、表３及び表４に示す。

試験例

次に、本発明化合物のＨＩＶインテグラーゼ阻害活性の評価方法について説明する。

(i) 組換え体インテグラーゼ遺伝子発現系の構築

ＨＩＶインテグラーゼ全長遺伝子（Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．，67，425-437（1993））の１８５番目のフェニルアラニンをヒスチジンに置き換え、プラスミドｐＥＴ２１ａ（＋）（ノバゲン製）の制限酵素ＮｄｅＩとＸｈｏＩ部位に挿入し、インテグラーゼ発現ベクターｐＥＴ２１ａ－ＩＮ－Ｆ１８５Ｈを構築した。

(ii) インテグラーゼタンパク質の生産と精製

(i) で得られたプラスミドｐＥＴ２１ａ－ＩＮ－Ｆ１８５Ｈで形質転換した大腸菌組換え体ＢＬ２１（ＤＥ３）を、アンピシリンを含む液体培地で、３０℃、振盪培養し、対数増殖期になった時点で、イソプロピル－β－Ｄ－チオガラクトピラノシド（ｉｓｏｐｒｏｐｙｌ－β－Ｄ－ｔｈｉｏｇａｌａｃｔｏｐｙｒａｎｏｓｉｄｅ）の添加によりインテグラーゼ遺伝子の発現を促した。続けて 3 時間培養し、インテグラーゼタンパク質の蓄積を促し、遠心分離により組換え体大腸菌をペレットとして集め、－８０℃にて保存した。

この大腸菌を、１M塩化ナトリウムを含むＬｙｓｉｓ緩衝液（２０mM ＨＥＰ

ＥＳ（ｐＨ　７．５）、５ｍＭ　ＤＴＴ、１０ｍＭ　ＣＨＡＰＳ、１０％グリセロール）に懸濁、加圧・減圧処理を繰り返し破砕、４℃、４０，０００×ｇ、６０分の遠心分離により水溶性画分（上清）を回収した。これを、塩化ナトリウムを含まないＬｙｓｉｓ緩衝液で１０倍希釈した後、ＳＰ－Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ（ファルマシア製）と混合、４℃にて６０分撹拌し、インテグラーゼタンパク質をレジンに吸着させた。レジンを、１００ｍＭ塩化ナトリウムを含むＬｙｓｉｓ緩衝液で洗浄後、１Ｍ塩化ナトリウムを含むＬｙｓｉｓ緩衝液でインテグラーゼタンパク質を溶出した。

溶出したインテグラーゼタンパク質溶液をＳｕｐｅｒｄｅｘ７５（ファルマシア製）カラムに供し、ゲル濾過を行った。１Ｍ塩化ナトリウムを含むＬｙｓｉｓ緩衝液でタンパク質を溶出させた。

得られたインテグラーゼタンパク質の画分を集め、－８０℃にて保存した。

（iii）ＤＮＡ溶液の調製

グライナーにて合成された以下に示すＤＮＡをＴＥ緩衝液（１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－塩酸（ｐＨ８．０），１ｍＭ　ＥＤＴＡ）に溶解、ドナーＤＮＡ、ターゲットＤＮＡ、それぞれの相補鎖（＋と－鎖）を１μＭとなるよう混合、９５℃で５分、８０℃で１０分、７０℃で１０分、６０℃で１０分、５０℃で１０分、４０℃で１０分加温した後、２５℃で保温することにより二本鎖ＤＮＡとし、これを用いた。

ドナーＤＮＡ（－鎖は５’末端にビオチン付加）

Ｄｏｎｏｒ＋鎖：５’－Ｂｉｏｔｉｎ－ＡＣＣ　ＣＴＴ　ＴＴＡ　ＧＴＣ　ＡＧＴ　ＧＴＧ　ＧＡＡ　ＡＡＴ　ＣＴＣ　ＴＡＧ　ＣＡ－３’　（配列番号１）

Ｄｏｎｏｒ－鎖：５’－ＡＣＴ　ＧＣＴ　ＡＧＡ　ＧＡＴ　ＴＴＴ　ＣＣＡ　ＣＡ　Ｃ　ＴＧＡ　ＣＴＡ　ＡＡＡ　Ｇ－３’　（配列番号２）

ターゲットＤＮＡ（＋、－鎖共に３’末端にジゴキシゲニン付加）

Ｔａｒｇｅｔ＋鎖：５’－ＴＧＡ　ＣＣＡ　ＡＧＧ　ＧＣＴ　ＡＡＴ　ＴＣＡ　Ｃ　Ｔ－Ｄｉｇ－３’　（配列番号３）

Ｔａｒｇｅｔ－鎖：５’－ＡＧＴ　ＧＡＡ　ＴＴＡ　ＧＣＣ　ＣＴＴ　ＧＧＴ　Ｃ　Ａ－Ｄｉｇ－３’　（配列番号４）

（iv）酵素（ＨＩＶインテグラーゼ）阻害活性の測定

ドナーＤＮＡをＴＥ緩衝液で１０ｎＭとなるように希釈し、５０μｌを、ストレプトアビジンをコートしたマイクロタイタープレート(ロシュ製)の各ウェルに加え、３７℃で６０分吸着させた。次いで、０．１％ツイーン２０を含むリン酸緩衝液（ダルベッコＰＢＳ、三光純薬製）及びリン酸緩衝液で洗浄した後、下記組成の反応液（７０μｌ）、反応液で希釈した被験物質（１０μｌ）及び１００μｇ／ｍｌインテグラーゼタンパク質（１０μｌ）を各ウェルに加え、３７℃で６０分間反応させた。

次いで、５０ｎＭターゲットＤＮＡ（１０μｌ）を加え、３７℃、１０分間反応させた後、０．１％ツイーン２０を含むリン酸緩衝液で洗浄し、反応を停止させた。

次いで、１００ｍＵ／ｍｌパーオキシダーゼ標識抗ジゴキシゲニン抗体溶液（ロシュ製、１００μｌ）を加え、３７℃で６０分反応させた後、０．１％ツイーン２０を含むリン酸緩衝液で洗浄した。

次いで、パーオキシダーゼ呈色溶液（バイオラッド、１００μｌ）を加え、室温で4分間反応させた後、１Ｎ硫酸（１００μｌ）を加え発色を停止させた後、４５０ｎｍにおける吸光度を測定した。

本発明化合物のＨＩＶインテグラーゼ阻害活性（IC_{50}）は、以下に示す計算式から求めた阻害率より算出した。結果を表５、表６及び表７に示す。

阻害率（％）＝[１－（Ｏｂｊｅｃｔ－Ｂｌａｎｋ）／（Ｃｏｎｔｒｏｌ－Ｂｌａｎｋ）]×１００

Ｏｂｊｅｃｔ；被検化合物存在下ウェルの吸光度

Ｃｏｎｔｒｏｌ；被検化合物非存在下ウェルの吸光度

Ｂｌａｎｋ；被検化合物非存在下、インテグラーゼタンパク質非存在下ウェルの吸光度

抗ウイルス活性の評価

本発明化合物と既知の抗ＨＩＶ剤の併用効果は、以下の要領で測定することができる。

例えば、既存のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（ジドブジン、ラミブヂン、テノフォビル）、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（エファビレンツ）あるいはプ

ロテアーゼ阻害剤（インジナビル、ネルフィナビル）と被験物質Ａとの２剤併用効果等を、ＨＩＶ－１ ⅢＢに感染したＣＥＭ－ＳＳ細胞を用いてＸＴＴ法により評価する。

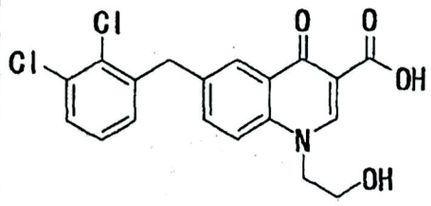
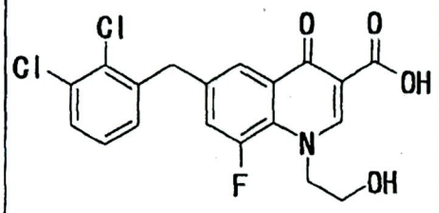
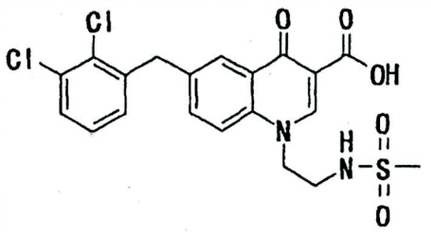
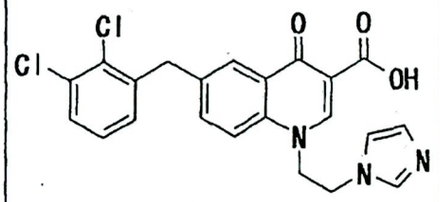
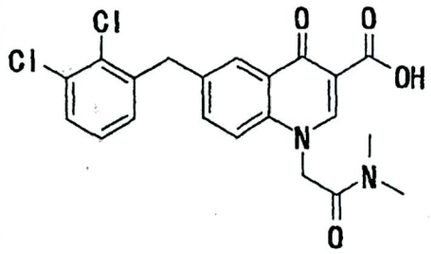
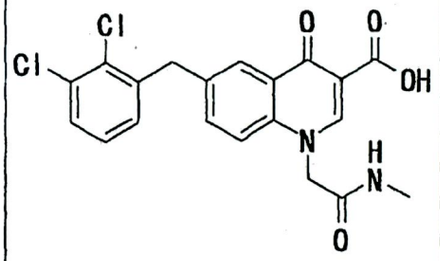
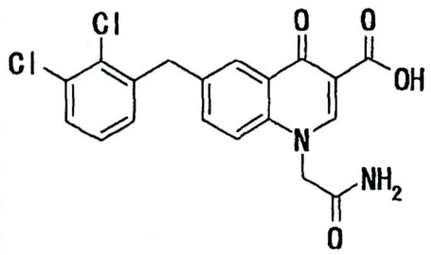
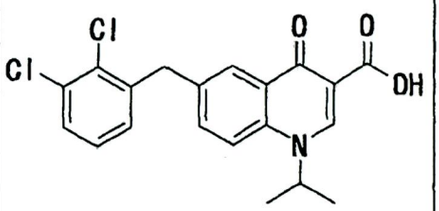
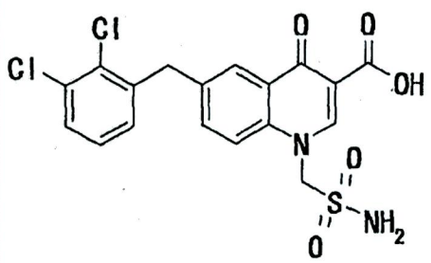
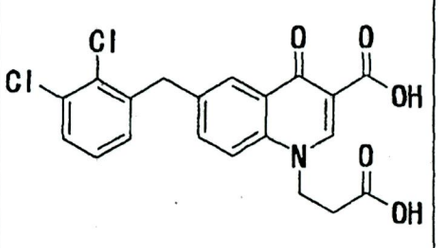
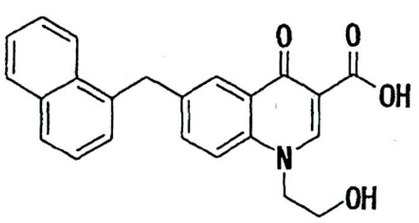
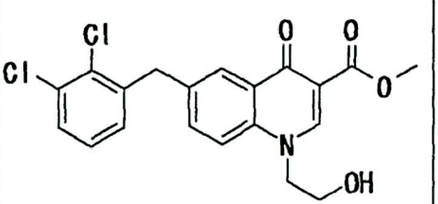
また、被験物質Ａ、ジドブジン、ラミブヂンとの３剤併用、又は、被験物質Ａ、テノフォビル、ラミブヂンとの３剤併用効果等を評価する。

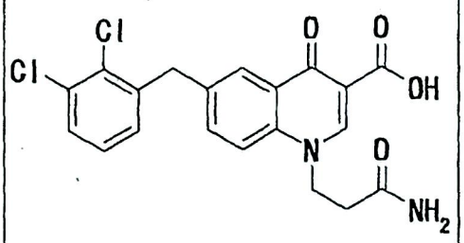
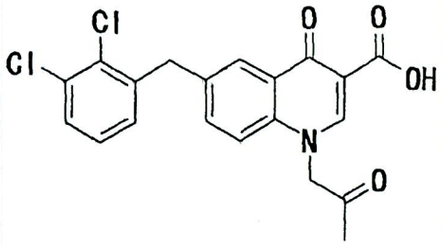
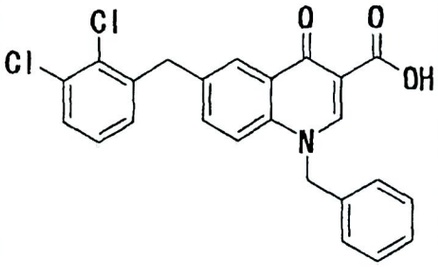
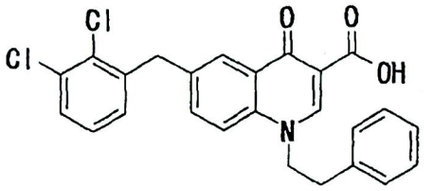
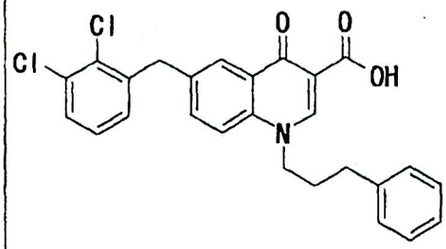
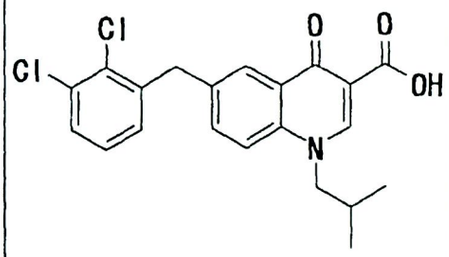
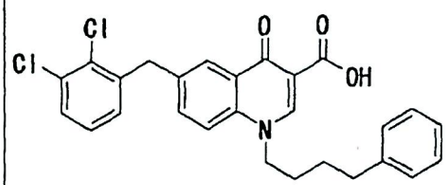
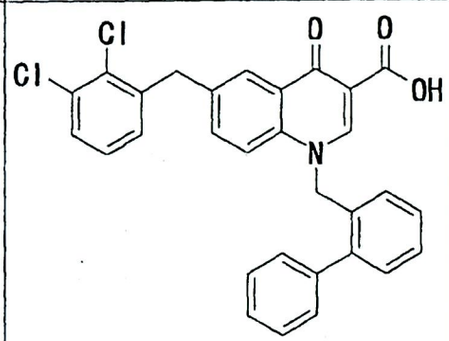
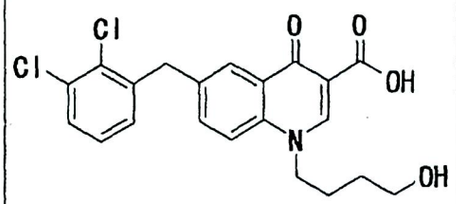
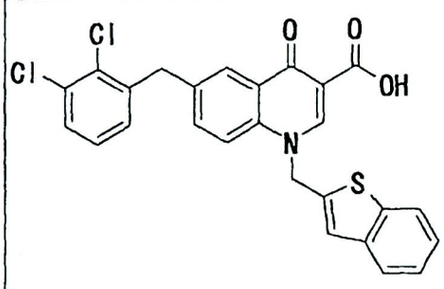
併用試験の前に、各薬剤単独のIC_{50}およびCC_{50}を測定する。この結果から決定された、５濃度の薬剤Ａと９濃度の薬剤Ｂを組み合わせ、２剤併用効果を評価する。また、３剤併用では、高濃度の薬剤Ｂおよび薬剤Ｃを混合し、薬剤Ａと濃度を組み合わせ評価する。

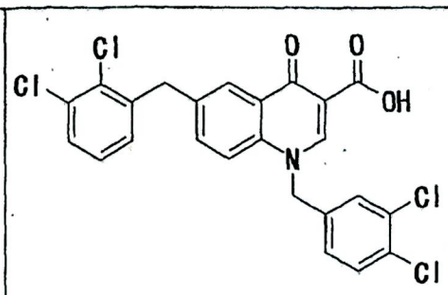
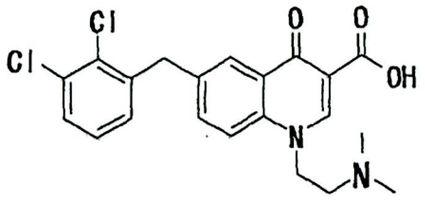
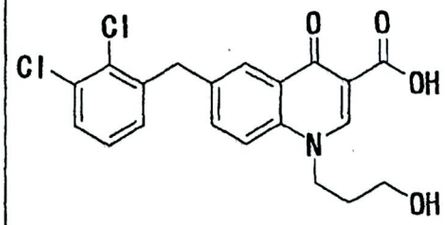
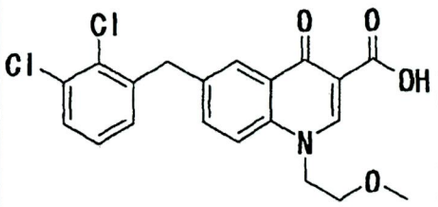
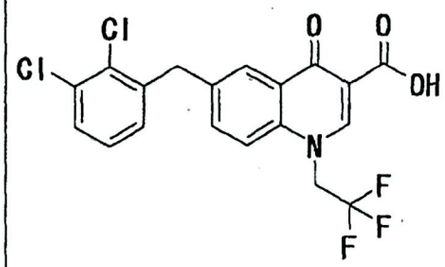
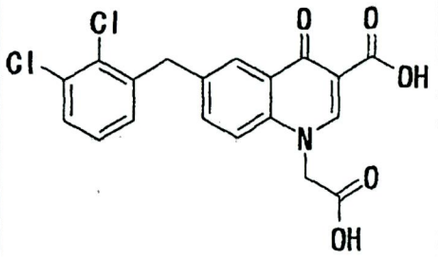
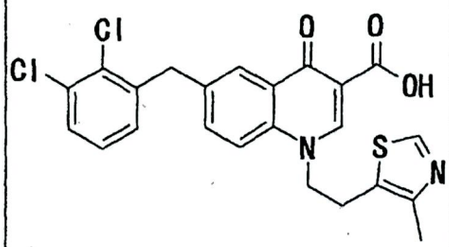
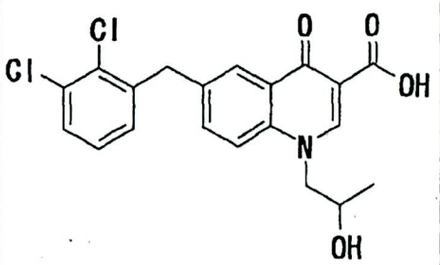
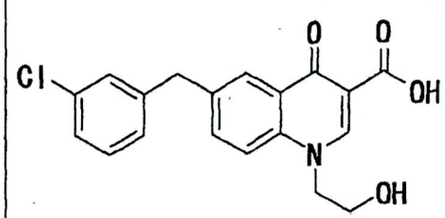
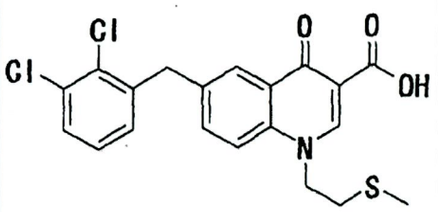
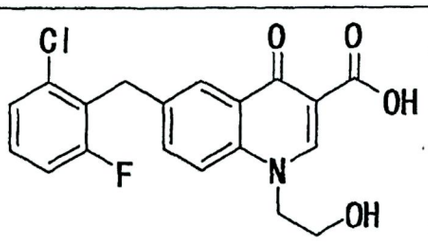
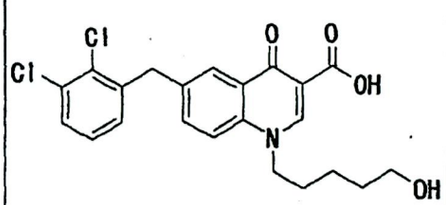
被験物質及び併用薬剤の単独ないしは併用時の実験成績を、Prichard and Shipman MacSynergy II version 2.01 および Delta graph version 1.5d のプログラムにより、解析する。３回の実験から得られた、組み合わせた各薬剤の濃度における阻害率より９５％（もしくは６８％、９９％）信頼限界で三次元プロットを作成し、そこから算出される$\mu M^2\%$の数値から併用効果を判断する。判断基準を以下に示す。

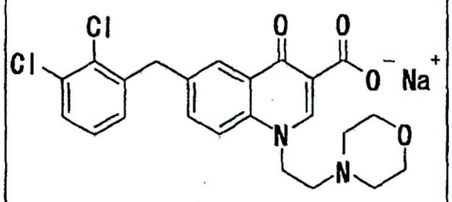
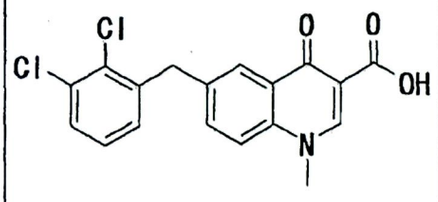
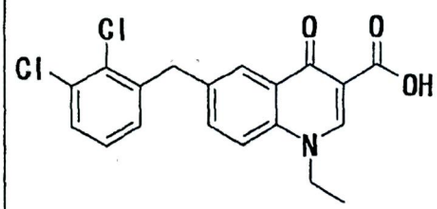
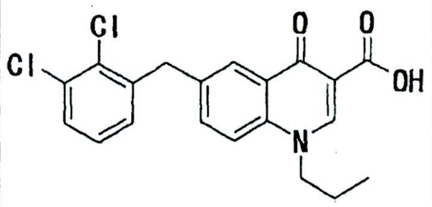
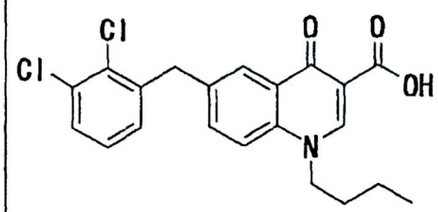
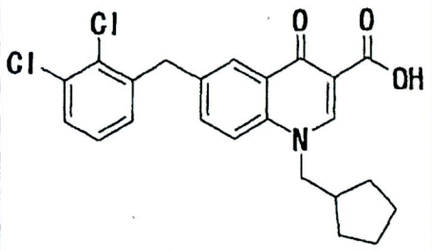
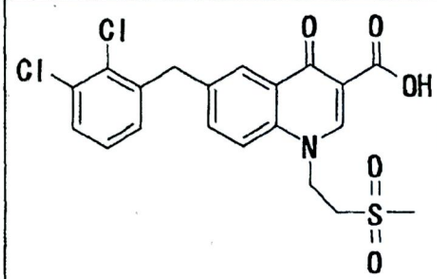
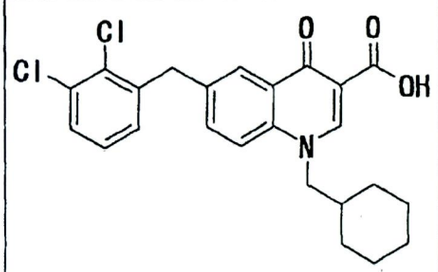
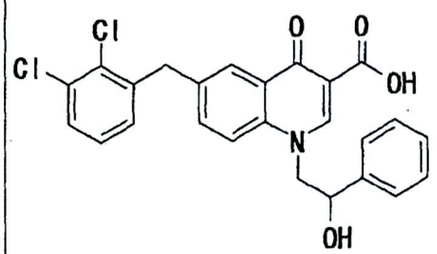
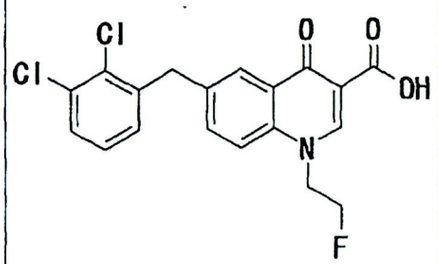
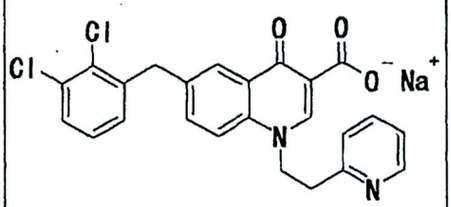
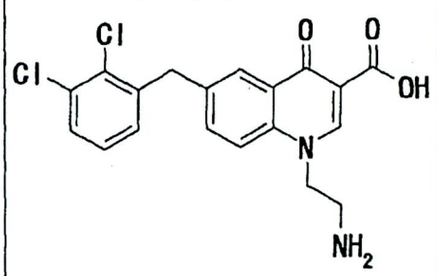
相互作用の定義	$\mu M^2\%$
強い相乗作用	>100
わずかな相乗作用	+51～+100
相加作用	+50～-50
わずかな拮抗作用	-51～-100
強い拮抗作用	<-100

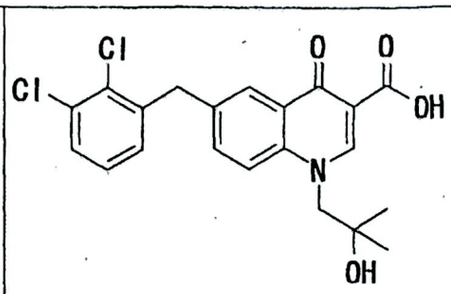
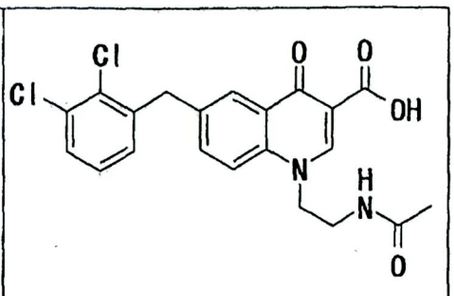
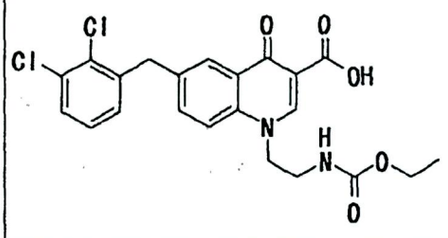
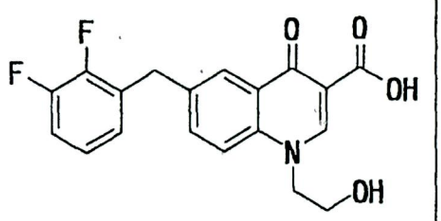
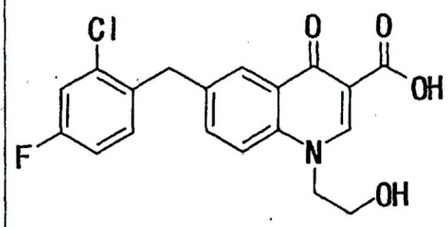
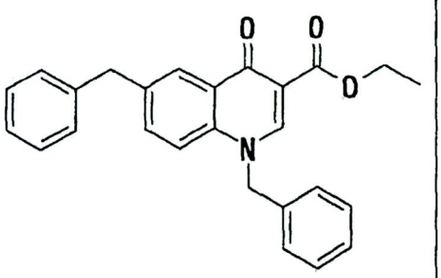
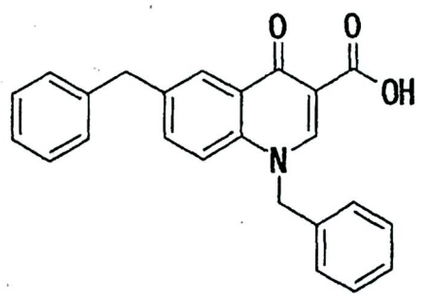
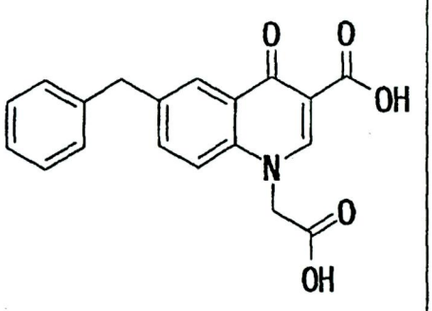
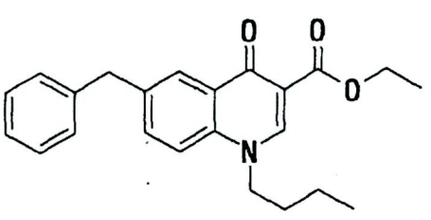
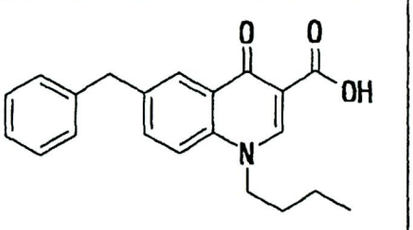
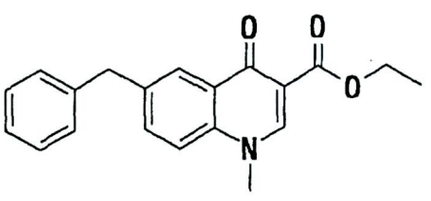
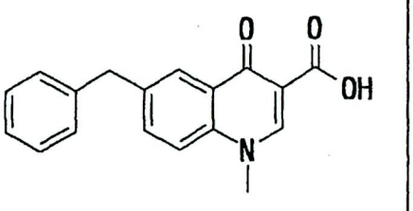
表1

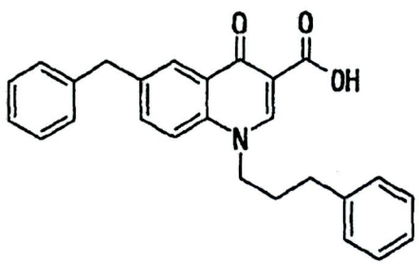
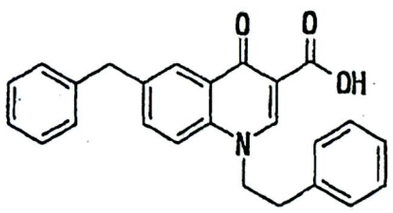
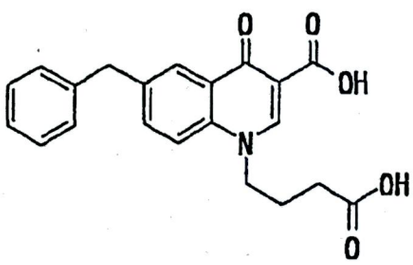
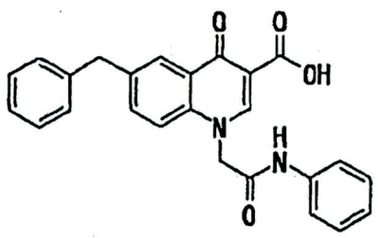
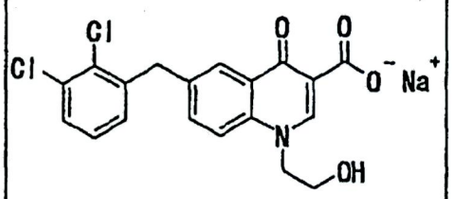
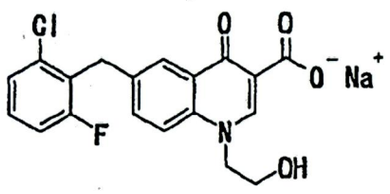
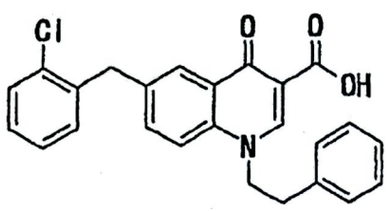
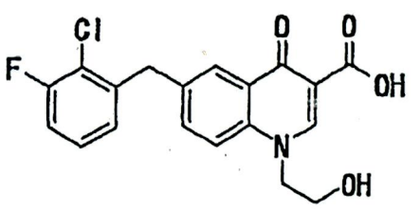
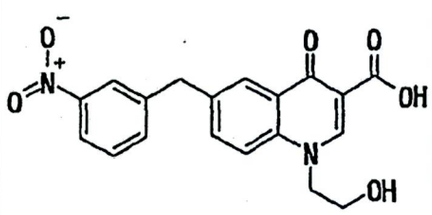
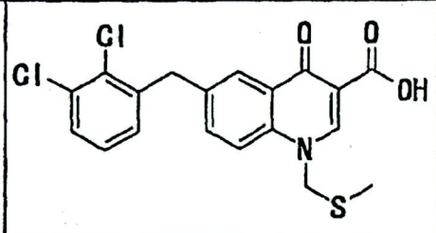
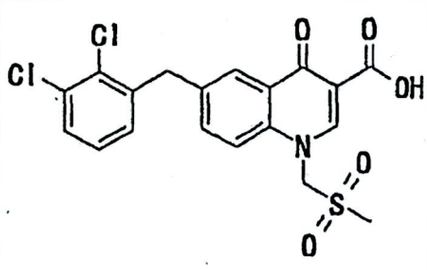
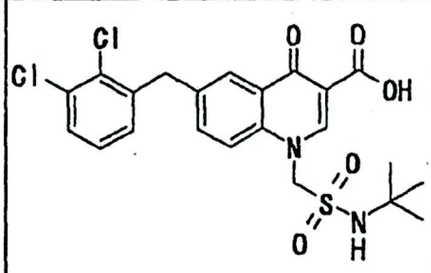
1－1		1－2	
1－3		1－4	
1－5		1－6	
1－7		1－8	
1－9		1－10	
1－11		1－12	

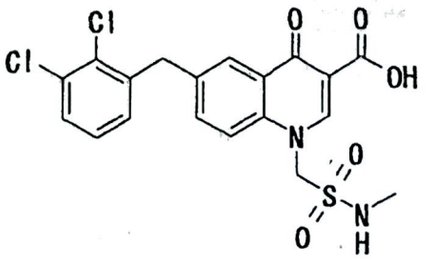
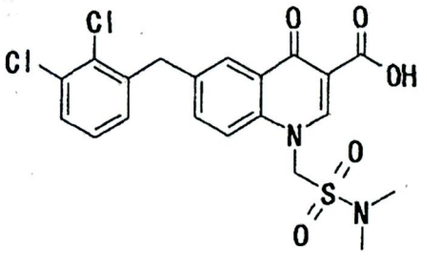
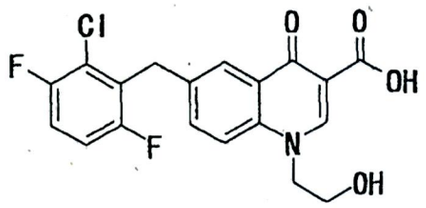
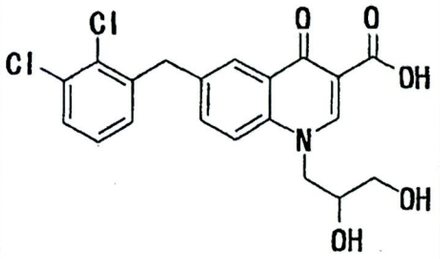
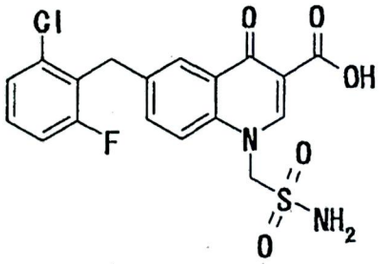
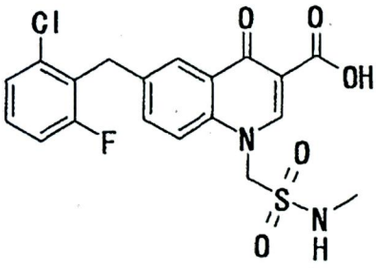
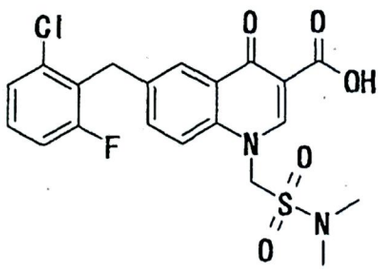
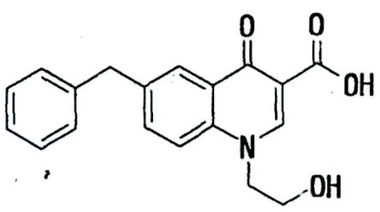
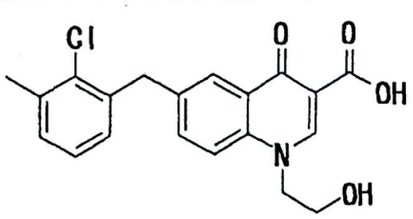
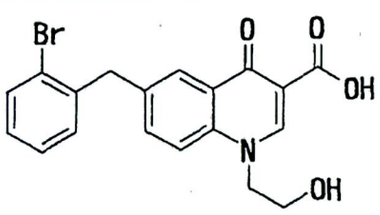
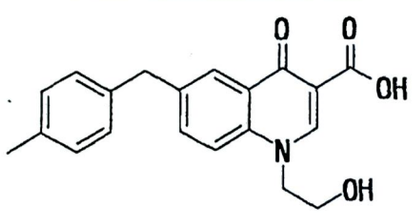
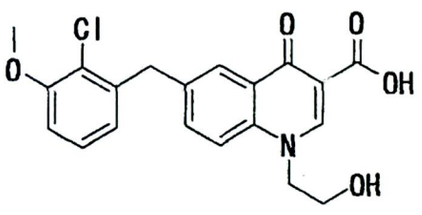
1－13		1－14	
1－15		1－16	
1－17		1－18	
1－19		1－20	
1－21		1－22	

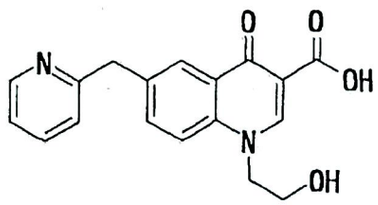
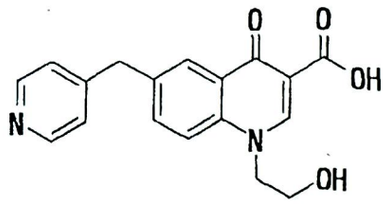
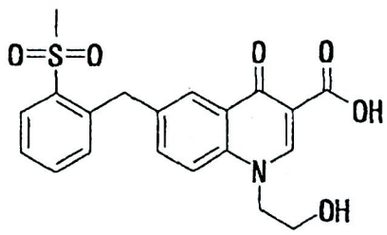
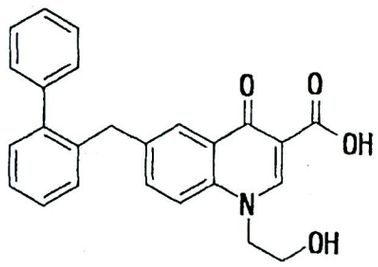
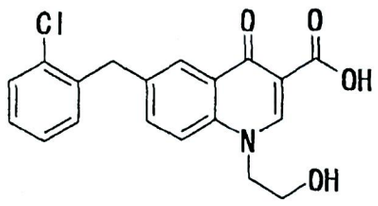
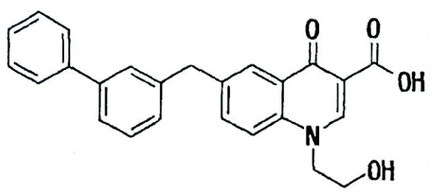
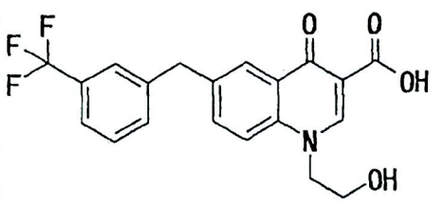
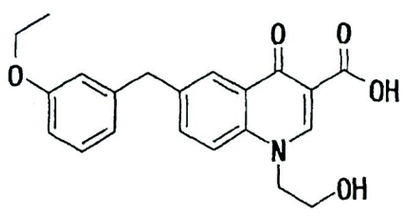
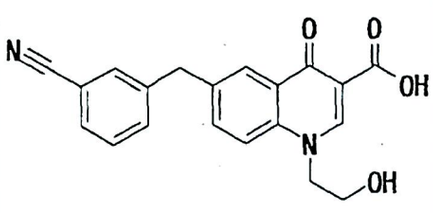
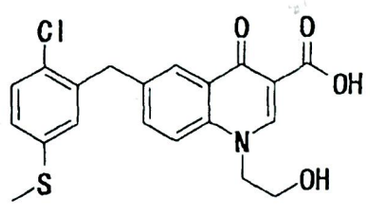
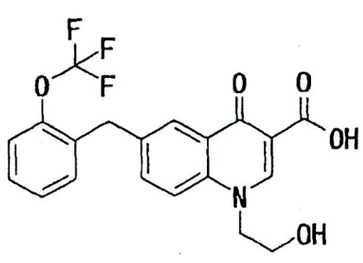
1－23		1－24	
1－25		1－26	
1－27		1－28	
1－29		1－30	
1－31		1－32	
1－33		1－34	

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	